

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA

METODO COMBINADO MEDIANTE ADMINISTRACION  
INTRACERVICAL E INTRAVENOSA DE UN ANALOGO DE LA  
PG E<sub>2</sub> ("DINOPROSTONA") PARA INDUCCIONES DEL  
SEGUNDO TRIMESTRE DE FETOS MUERTOS O  
MALFORMADOS INCOMPATIBLES CON LA VIDA.

**TESIS DOCTORAL**

MARIA TERESA MERINO RAMIREZ

MADRID, 1991

**METODO COMBINADO MEDIANTE ADMINISTRACION  
INTRACERVICAL E INTRAVENOSA DE UN ANALOGO DE LA  
PG E<sub>2</sub> ("DINOPROSTONA") PARA INDUCCIONES DEL  
SEGUNDO TRIMESTRE DE FETOS MUERTOS O  
MALFORMADOS INCOMPATIBLES CON LA VIDA.**

## INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

El trabajo titulado "Método combinado mediante administración intra cervical e intravenosa de un análogo de la  $PGE_2$  ("Dinoprostona") para inducciones del segundo trimestre de fetos muertos o malformados incompatibles con la vida", ha sido realizado bajo mi dirección, y a mi juicio reúne las condiciones necesarias para optar al Grado de Doctor.

V.º B.º  
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: Manuel Escudero Fernández

(fecha y firma)  
19-4-1.991

## INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

REUNIDA LA COMISION PERMANENTE DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA, ACUERDA INFORMAR FAVORABLEMENTE LA PRESENTACION DEL TRABAJO TITULADO " METODO COMBINADO MEDIANTE ADMINISTRACION INTRACEVICAL E INTRAVENOSA DE UN ANALOGO DE LA  $PGE_2$  ("DINOPROSTONA") PARA INDUCCIONES DEL SEGUNDO TRIMESTRE DE FETOS MUERTOS O MALFORMADOS INCOMPATIBLES CON LA VIDA", PARA TESIS DOCTORAL.

Fecha reunión  
Consejo Departamento

19 Abril 1991

El Director del Departamento

Fdo. Manuel Escudero Fernández

(fecha y firma)  
19-4-1.991

***A mi hija, Alejandra***



## INDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>VIII</b>
<b>I. INTRODUCCION</b>	<b>2</b>
<b>II. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA</b>	
II.1. HISTORIA DE LAS PROSTAGLANDINAS	6
II.2. ASPECTOS GENERALES DE LAS PROSTAGLANDINAS	11
II.2.1. Definición. Estructura Química.	11
II.2.2. Biosíntesis.	13
II.2.3. Metabolismo. Catabolismo.	16
II.3. PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS ENDOGENAS Y EXOGENAS EN EL PROCESO DE CONTRACTILIDAD MIOMETRIAL	18
II.3.1. Aparato Contráctil Miometrial. Factores Reguladores.	18
II.3.2. Mecanismo de Acción de las Prostaglandinas en la Contractilidad de la Fibra Miometrial. Receptores Prostaglandínicos.	22
II.3.3. Efectos de las Prostaglandinas sobre la Contractilidad del Utero Gravídico.	24

### III

II.4. PAPEL DE LA OXITOCINA EN LA CONTRACTILIDAD DEL UTERO GRAVIDICO	26
II.4.1. Breve Recuerdo Histórico.	26
II.4.2. Papel de la Oxitocina Endógena y Exógena en la Contractilidad del Utero Gravídico. Receptores de Oxitocina.	28
II.5. PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS EN EL PROCESO DE MADURACION CERVICAL. SU IMPORTANCIA EN LA INDUCCION DEL PARTO	31
II.5.1. Modificaciones Estructurales del Cérvix durante la Gestación. Proceso de Maduración Cervical.	33
II.5.2. Efectos del Gel de PG E <sub>2</sub> sobre el Proceso de Maduración Cervical.	40
II.6. TECNICAS INTRAVENOSAS DE INDUCCION EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DE LA GESTACION	44
II.6.1. Administración Intravenosa de Altas Dosis de Oxitocina.	44
II.6.2. Administración Intravenosa de Prostaglandinas.	46
III. OBJETO DEL ESTUDIO	55

<b>IV. MATERIAL Y METODOS</b>	<b>60</b>
<b>IV.1. POBLACION Y MUESTRA</b>	<b>60</b>
IV.1.1. Población.	60
IV.1.2. Definición de Muestra. Indicaciones de Inducción.	63
<b>IV.2. METODOLOGIA</b>	<b>68</b>
IV.2.1. Definición del Método.	68
IV.2.2. Características del Análogo de PG E <sub>2</sub> utilizado en el Estudio.	68
IV.2.3. Metodología de la Aplicación del Gel de PG E <sub>2</sub> . Preinducción.	70
IV.2.4. Metodología de la Administración Intravenosa de la PG E <sub>2</sub> . Protocolo del Ritmo de Perfusión.	72
IV.2.5. Metodología del Control y Seguimiento del Proceso de Inducción.	77
IV.2.6. Protocolo de Analíticas y Pruebas Complementarias.	81
<b>IV.3. ANALISIS ESTADISTICO</b>	<b>82</b>

## V. RESULTADOS

V.1. RESULTADOS DEL ANALISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DEL PROCESO DE PREINDUCCION	85
V.1.1. Progresión del Test de Bishop en las Pacientes con Preinducción.	85
V.2. RESULTADOS DEL ANALISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DEL PROCESO DE INDUCCION	91
V.2.1. Valoración de la Dosis Total de PG E <sub>2</sub> Intravenosa requerida para la Inducción.	91
V.2.2. Duración de la Fase Latente del Período de Dilatación.	99
V.2.3. Incidencias durante la Primera Mitad del Período de Dilatación.	107
V.2.4. Duración de la Fase Activa del Período de Dilatación.	108
V.2.5. Incidencias durante la Segunda Mitad del Período de Dilatación.	116
V.2.6. Duración Total del Período de Dilatación. Intervalo Inducción- Expulsión.	117
V.2.7. Porcentaje de Exitos.	125
V.2.8. Valoración del Tipo y del Momento de la Amniorrexis.	130
V.2.9. Valoración del Período Expulsivo.	133
V.2.10. Valoración del Período de Alumbramiento.	136
V.2.11. Análisis del Legrado Post-Inducción.	142

## VI

V.3. ANALISIS DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS GASTROINTESTINALES DE LAS PROSTAGLANDINAS	145
V.4. ANALISIS DEL EFECTO HIPERPIRETICO DE LAS PROSTAGLANDINAS	149
V.4.1. Temperatura Máxima Alcanzada.	149
V.4.2. Análisis del Incremento Termométrico durante la Inducción.	153
V.5. ANALISIS DE LA INCIDENCIA DE OTROS EFECTOS SECUNDARIOS.	158
V.6. ANALISIS DE LOS PARAMETROS HEMATOLOGICOS	160
V.6.1. Variaciones en el Hematocrito y en la Hemoglobina.	160
V.6.2. Evaluación de los Parámetros Hematológicos referentes a los Mecanismos de la Coagulación.	165
V.6.3. Evaluación de la Incidencia de Leucocitosis.	167
V.7. EVALUACION DEL PUERPERIO	169
V.8. ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA.	173

**VI. DISCUSION**

VI.1. METODOLOGIA Y EFECTIVIDAD DEL PROCESO DE PREINDUC- CION	176
VI.2. METODOLOGIA Y VALORACION DEL PROCESO INDUCTOR MEDIANTE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE PG E <sub>2</sub>	189
VI.3. VALORACION DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS Y DE LAS COMPLICACIONES DEL METODO INDUCTOR. EVALUACION POST-INDUCCION	212
<b>VII. CONCLUSIONES</b>	<b>231</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>236</b>

## AGRADECIMIENTOS

Desde que un día decidí comenzar la especialidad de Obstetricia y Ginecología hasta el momento actual han transcurrido algunos años, durante los cuales he ido cubriendo etapas decisivas como profesional y como ser humano.

La realización del presente trabajo representa la consecución de un antiguo objetivo, y tal vez ha sido el apartado de mi vida profesional que más esfuerzo ha requerido. En cualquier caso, tengo el íntimo convencimiento de que ni siquiera hubiera podido iniciarlo sin contar con la valiosa ayuda de unas personas, que contribuyeron primero en mi formación como obstetra, y de otras que después han colaborado conmigo en el desarrollo de este estudio, y sin cuya participación no habría sido posible llevarlo a cabo. Es por ello que tengo la necesidad de manifestar mi más profundo agradecimiento a todas ellas.

En este sentido y en primer lugar, quiero expresar mi gratitud al Profesor Dr. D. Manuel Escudero Fernández, por su orientación y estímulo, que comenzó durante los años de mi formación como médico residente del Hospital Clínico, y continuó con la dirección paciente y dedicada del presente estudio. La expresión más clara de su apoyo es la confianza que siempre depositó en mí.

Y no puedo dejar de recordar de forma entrañable, al Profesor Dr. del Sol, que ya no está entre nosotros, pero que en su momento inició mi andadura profesional, dejando una profunda huella en todos los residentes, que como yo, pasaron por su Servicio.

Gracias al Dr. Cerrolaza Asenjo, Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital General de Móstoles, por contribuir de forma decisiva en mi desarrollo profesional y, sobre todo, porque para mí, su amistad es un orgullo.

## IX

Gracias a los Profesores Bullón y Román, porque de ellos aprendí aspectos importantes de la profesión, en especial, el valor de la "dedicación", la "docencia" y el "rigor científico".

Gracias a los Profesores García-Orcoyen, Aldama, López de la Osa, y a los Dres. Orozco, Pérez-Moro, González-Blasco, Faus y Moncaleano porque hace años participaron de forma activa en mi período de formación como residente de Obstetricia y Ginecología.

De forma general, agradezco la colaboración prestada, a los ATS y auxiliares de la Unidad de Reanimación del Hospital de Móstoles, que con gran profesionalidad han atendido a las pacientes del estudio.

Gracias a mis amigos y compañeros actuales del Hospital de Móstoles, por haber participado de una u otra forma en la realización de este trabajo, permitiendo una correcta y exhaustiva recogida de datos. La amistad de unos se inició hace años en el Hospital Clínico, tal es el caso de la Dra. Piernas, y los Dres. Quesada, Blasco y Silva. Más tarde, en el Hospital de Móstoles tuve la suerte de que otros me brindaran su ayuda y amistad, como la Dra. Castro, y los Dres. Ortiz-Caro y Medrano.

De forma particular, gracias a mi amigo y compañero Isodoro Bruna, quien comenzó su contacto práctico con las prostaglandinas en el Hospital Clínico, y continuó después conmigo en el Hospital de Móstoles, por compartir tantas horas de trabajo hospitalario y bibliográfico; demostrándome siempre afecto y apoyo incondicional.

Gracias a la Compañía Upjhon, por la gran ayuda prestada en la búsqueda bibliográfica.

Gracias a la Dra. M<sup>a</sup> Jesús Barrantes por el magnífico estudio estadístico que ha realizado con nuestros datos y, sobre todo, por haberme enriquecido con su valiosa amistad personal.



Gracias a Rosa M<sup>a</sup> Morera por su gran capacidad para llevar a cabo la "edición" del texto.

Gracias, desde lo más profundo, a mi familia: a mis padres, porque nadie como ellos son capaces de alentarme, ayudarme y, sobre todo, quererme; sin esperar nada, y estando siempre a mi lado en "apacible silencio". También a mi hermano, por compartir conmigo la vocación profesional y tantas otras cosas ...

Gracias, finalmente, a mi hija por justificar mi existencia y llenar mi vida de una dulce y constante esperanza.

## **CAPITULO I**

### **INTRODUCCION**

El embarazo y el parto constituyen hechos decisivos en la vida de la mujer. Una diferencia fundamental entre la especie humana y las restantes animales es que únicamente los humanos saben que han de morir, y saben también que pueden dar la vida. Sólo las mujeres tienen conciencia de que el embarazo es la antesala del nacimiento de un nuevo ser.

Según señala Kloosterman (1), la mujer pare con pleno conocimiento de lo que está ocurriendo y, por tanto, con angustia existencial ante un hecho tan trascendente pero cargado de posibilidades terribles.

Hertz y Molinski (2, 3) destacan el sentimiento de ambivalencia con el que se enfrentan las mujeres a la gestación. Por un lado, existe un profundo *deseo de hijo*, ya que es el objetivo cumbre de la mujer. Por otro lado, ese deseo se acompaña de cierto grado de miedo y ansiedad. Los trabajos realizados por Light y Fenster (4) evidenciaron que el temor más frecuente de la gestante se refiere a la salud y normalidad del niño.

Estos miedos o preocupaciones de la embarazada pasan, desgraciada pero inevitablemente, al plano de la realidad cuando surge la muerte del feto o el diagnóstico de una malformación grave del mismo. Tal situación desencadena procesos de duelo, aumenta la tensión y conduce a la depresión materna (5, 6).

En el transcurso de los últimos años, los avances espectaculares de las técnicas de "diagnóstico prenatal" permiten detectar numerosas malformaciones o la muerte del feto, en etapas tempranas del desarrollo intrauterino.

El acceso a tales diagnósticos implica un incremento de la angustia materna, y de forma concomitante requiere la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. Así, en el momento actual, los obstetras estamos en disposición de poder ofrecer a la gestante una solución para determinados problemas, ya que muchas malformaciones fetales son subsidiarias de tratamiento intrauterino (7) o fuera del claustro materno. Por el contrario, cuando se trata del diagnóstico de la muerte fetal o de malformaciones incompatibles con la

vida, la alternativa que podemos ofertar es más dramática, y nos enfrenta con la eventualidad de finalizar la gestación.

El conocimiento por parte de la madre de la muerte del feto o de que éste presenta una malformación incompatible con la vida, genera importantes disturbios psicológicos en ella; pero además, no podemos olvidar que en el caso de la muerte fetal intrauterina se pueden producir múltiples y graves complicaciones en el organismo materno. De hecho, se conoce desde antiguo el riesgo de infección y coagulopatía con hipofibrinogenemia cuando el feto muerto queda retenido intraútero (8, 9).

Para evitar los referidos riesgos maternos, y una vez confirmado el diagnóstico de la inviabilidad fetal según criterios reconocidos por diversos autores (10, 11, 12), los obstetras sólo podemos optar por la inducción, que resulta especialmente dificultosa en el segundo trimestre de la gestación.

En el pasado los intentos de inducción electiva presentaron frecuentes manifestaciones yatrogénicas y los resultados no fueron del todo alentadores. La clásica literatura refiere el empleo de diversos agentes uterotónicos administrados por diferentes vías. Recordemos, el método de administración intraamniótica de soluciones hipertónicas, utilizado inicialmente por Aburel (13) en 1939; severas complicaciones se describieron con su empleo (14, 15, 16, 17), así como largos intervalos inducción-expulsión.

Posteriormente, Loudon (18) en 1959 describió el uso de altas dosis de oxitocina para el tratamiento del aborto retenido. Desde entonces, este método fue utilizado por varios autores (19, 20) sobre todo en la década de los años 60. La baja sensibilidad oxitócica del miometrio en etapas precoces de la gestación (21), y en mayor medida las complicaciones maternas descritas, en relación al efecto antidiurético de las altas dosis de oxitocina (22), hacen que el método en cuestión se considere de forma unánime como ineficaz y poco recomendable para las inducciones del segundo trimestre gestacional.

Las inducciones durante el segundo trimestre de la gestación resultan especialmente problemáticas, no sólo por la baja sensibilidad del miometrio a los oxitócicos convencionales sino también por las condiciones desfavorables que el cérvix comporta en ese momento gestacional, con un grado máximo de inmadurez.

El descubrimiento de las prostaglandinas y sus análogos ha sido decisivo para encontrar una solución al problema, ya que son las únicas sustancias conocidas capaces de estimular la contractilidad miometrial y madurar el cérvix en cualquier etapa gestacional. Desde su introducción por Karim (23) en 1970, se han utilizado para las inducciones del segundo trimestre tanto las prostaglandinas naturales ( $E_2$  y  $F_2\alpha$ ) como sus análogos, a través de diversas vías de administración. La vía intraamniótica ha demostrado su eficacia (24, 25, 26, 27); sin embargo, no puede utilizarse en gestaciones que cursan con oligoamnios o cuando simplemente fracasa el intento de amniocentesis. La administración intravenosa de prostaglandinas representa una alternativa terapéutica en tales situaciones.

En el presente estudio se pretende analizar la eficacia de un método inductor aplicable al segundo trimestre de la gestación. Se trata del empleo combinado de una pauta preinductora o de maduración cervical (mediante la administración intracervical de un gel que contiene un análogo de PG  $E_2$ , *La Dinoprostona*), y de la posterior administración intravenosa del mismo prostanóide, como pauta inductora propiamente dicha.

## **CAPITULO II**

### **ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA**

## II.1. HISTORIA DE LAS PROSTAGLANDINAS

El descubrimiento de las prostaglandinas está basado en las observaciones de dos ginecólogos norteamericanos, Raphael Kurzrok y Charles Lieb en 1930, puesto que evidenciaron que durante la inseminación artificial podía estimularse la actividad uterina, y supusieron que el semen contenía una sustancia capaz de producir contracciones del miometrio (28).

El efecto del líquido seminal sobre la actividad uterina fue ulteriormente confirmado por un estudio "in vitro" realizado con tiras de miometrio humano de 400 úteros y con el semen de 75 donantes (29). En este estudio se observó que, en algunos casos, el agregado de semen a una fibra que se estaba contrayendo producía espontáneamente relajación o cese de la contracción; así mismo, se producía contracción en tiras de miometrio relajado de distintas mujeres si se las exponía al contacto con semen del mismo donante. Curiosamente, el semen de distintos donantes podía producir efectos opuestos en una misma fibra uterina. Estas propiedades del semen de estimular o inhibir la actividad contráctil de la fibra uterina eran independientes de la presencia o no de espermatozoides.

Entre 1933 y 1935, Goldblatt en Inglaterra y Ulf Von Euler en Suecia, trabajando independientemente, coinciden en el resultado de sus investigaciones. Así, usando semen humano (Goldblatt) (30, 31), y empleando extractos de próstata y de vesículas seminales de carnero (von Euler) (32), comunicaron la existencia de una sustancia capaz de contraer el músculo liso y con propiedades vasodepresoras y antihipertensivas. Von Euler, que había estado trabajando en Inglaterra con Henry Dale en neurotransmisores adrenérgicos, continuó investigando y observó que los extractos de próstata y de vesículas seminales producían fuerte contracción del músculo liso del intestino, disminuían la presión arterial y provocaban la contracción del músculo uterino. Dichas propiedades no podían atribuirse a sustancias

conocidas en esa época, tales como acetilcolina, histamina, derivados de adenina, péptidos hipofisiarios o catecolaminas y por tanto, se imputaron a una sustancia activa, que se denominó *prostaglandina* porque se pensó que se originaba en la próstata (33, 34).

Los trabajos de investigación para precisar la estructura química de las prostaglandinas fueron iniciadas por Sune Bergström (discípulo de Von Euler) en el Instituto Karolinska en 1949, confirmando que eran ácidos grasos (35); no obstante, dificultades técnicas y materiales enlentecieron las investigaciones hasta mediados de los años 50.

En 1957, Bergström y Sjövall usando nuevas técnicas analíticas consiguieron aislar las dos primeras prostaglandinas en forma cristalina pura, la prostaglandina  $E_1$  (PG  $E_1$ ) y la prostaglandina  $F_1\alpha$  (PG  $F_1\alpha$ ) (36).

En el transcurso de la siguiente década fueron aisladas otras prostaglandinas a partir de próstata de carnero, pulmón bovino y de cerdo (37, 38, 39), así como de plasma seminal humano (40, 41, 42, 43).

La estructura química exacta de varias prostaglandinas fue descrita en 1967 por Bergström (44). Las prostaglandinas naturales son ácidos grasos insaturados de 20 átomos de carbono, llamado ácido prostanoico. Son biosintetizadas a partir del mencionado ácido prostanoico por un proceso enzimático complejo, que pudo ser demostrado en un buen número de tejidos animales. Extractos de la enzima fueron empleados para la conversión del ácido prostanoico en prostaglandina, utilizando diversos tejidos animales en el laboratorio, especialmente vesículas seminales bovinas (45, 46, 47).

En 1964, equipos dirigidos por Bergström y David Van Dorp, trabajando de forma independiente, lograron la biosíntesis de la PG  $E_2$  a partir del ácido araquidónico y, además, se demostró la relación existente entre las prostaglandinas y los ácidos grasos (47, 45).

Todos estos avances permitieron la síntesis de los prostanoides en el laboratorio. El doctor John Pike, de la compañía Upjohn, desempeñó un importante papel en la



investigación de métodos de fabricación de prostaglandinas sintéticas, tanto naturales como diversos análogos con acciones más selectivas (48).

Otros investigadores como E.J. Corey, ensayaron con éxito métodos más sencillos para la obtención de estas sustancias (49). De forma simultánea, los investigadores de Upjohn encontraron otras fuentes naturales para la síntesis de las prostaglandinas; esta vez, se trataba de un coral del mar Caribe llamado "Plexaura Homomalla", que contenía abundante cantidad de PG A, por lo que fue durante varios años una fuente vital de materia prima.

La obtención cada vez más fácil de grandes cantidades de prostaglandinas, permitió satisfacer la demanda creciente de las mismas para investigadores básicos y clínicos de diversas partes del mundo. De este modo, Eliasson y Bergström en 1963 publicaron los efectos estimuladores de las prostaglandinas en el útero y en otros músculos lisos (50, 51). Los efectos de diferentes prostanoïdes fueron estudiados "in vitro" en el miometrio humano (52) y en el miometrio de la rata y del cerdo de Guinea (53). Embrey y Morrison en 1968, empleando muestras obtenidas de operaciones cesárea, demostraron que la PG  $F_2\alpha$  y la PG  $E_2$  estimulan de forma estable el músculo de la parte alta del segmento uterino; mientras que, en la parte baja del mismo lo hacen de forma variable (54).

En 1966, Karim demostró la presencia de PG  $F_2\alpha$  en el líquido amniótico de mujeres de parto (55). El mismo autor en 1968 evidenció también la presencia de la mencionada prostaglandina en la sangre (56). En el mismo año, Karim indujo exitosamente el parto en gestantes a término, mediante la perfusión intravenosa de PG  $F_2\alpha$  (57). Este hecho fue de singular importancia en la historia de las prostaglandinas, ya que surge la primera aplicación clínica de las mismas.

En 1970, diversos autores describieron la utilización de perfusiones endovenas de PG  $E_2$  y de PG  $F_2\alpha$  para la terminación de embarazos patológicos de diversas edades

gestacionales, en situaciones de aborto retenido, muerte fetal intrauterina y mola hidatiforme (23, 58, 59, 60, 61).

A partir de este momento, surgió un espectacular ascenso en el conocimiento de las prostaglandinas. Para su mejor comprensión se pueden establecer dos apartados imaginarios, aunque en realidad ambos se interrelacionan y se imbrican en el tiempo. Así, por un lado apareció una línea de investigación que se centró en las llamadas "prostaglandinas primarias" (PG E y PG F $\alpha$ ), por ser las más abundantes de la naturaleza, y por ende, las más conocidas (en especial, la PG E<sub>2</sub> y la PG F<sub>2</sub> $\alpha$ ). Estas representan una relevancia especial en el proceso reproductor. En este sentido, fueron apareciendo distintas publicaciones que demostraron su eficacia para la inducción de gestantes a término, abortos retenidos, fetos muertos intraútero. De forma paralela, surgieron diversos análogos y se ensayaron varias vías de administración, con el fin de conseguir un mejor uso terapéutico de las prostaglandinas, con los mínimos efectos secundarios (26, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71). La referida línea de investigación, por ser objeto directo del presente estudio será pormenorizada en otro apartado del texto.

Por otro lado, se inició una segunda línea de investigación dirigida al conocimiento de nuevos miembros de la familia de las prostaglandinas. De hecho, entre 1973 y 1975, los Dres. Samuelsson y Hamberg aislaron las prostaglandinas G<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>. Estas son, en realidad, endoperóxidos intermedios en la conversión del ácido araquidónico hasta la PG E<sub>2</sub> y la PG F<sub>2</sub> $\alpha$ . Los mismos autores anunciaron en 1974 el descubrimiento de los troboxanos A<sub>2</sub> y B<sub>2</sub>, siendo los productos principales de la PG G<sub>2</sub> y PG H<sub>2</sub> (72).

El tromboxano A<sub>2</sub> es un potente vasoconstrictor e inductor de la agregación plaquetaria, por lo que está íntimamente relacionado con la prevención de la hemorragia (72, 73). El troboxano A<sub>2</sub> (TX A<sub>2</sub>) es casi idéntico a una sustancia que aislaron previamente Piper y Vane, y que producía la contracción de la aorta del conejo (74).

En 1971, John R. Vane (75) comunicó que el mecanismo de acción de las drogas inflamatorias no esteroideas consiste en el bloqueo de la síntesis y liberación de las prostaglandinas, y que la actividad de los mencionados agentes se relaciona con este poder inhibidor. Este hallazgo, permitió no sólo la posibilidad de explicar las diferentes acciones farmacológicas de las referidas drogas, con un conocimiento más exacto de su mecanismo de acción; sino también, hizo posible el estudio de sus antagonistas, y del comportamiento de las prostaglandinas como mediadores de importantes procesos biológicos.

En 1976, un equipo de investigación de la Wellcome Foundation en Inglaterra, dirigido por el doctor Vane, y entre cuyos miembros figuraba S. Moncada, descubrió que en el endotelio vascular de las arterias sanas hay una enzima que transforma los endoperóxidos en una sustancia inestable, llamada PG I<sub>2</sub> o prostaciclina, que es vasodilatadora y previene la agregación plaquetaria (76, 77).

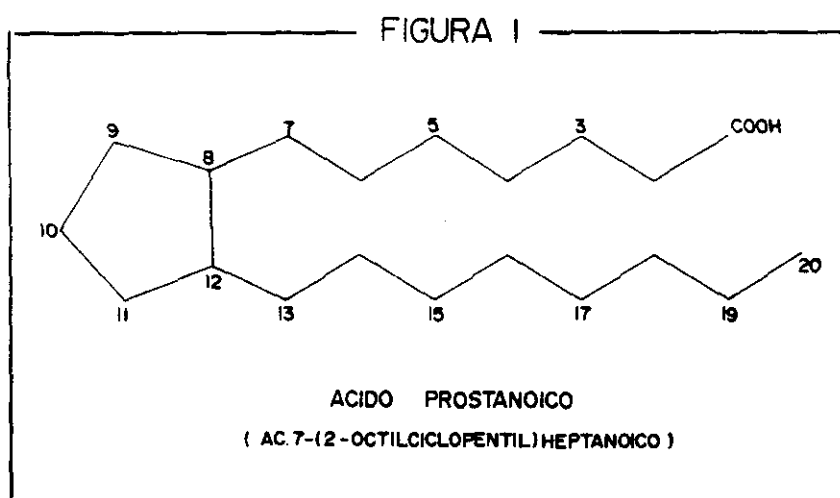
Para finalizar este apartado de recuerdo histórico, es necesario puntualizar que lo referido hasta aquí es sólo el comienzo de numerosas investigaciones que se han ido realizando en las dos últimas décadas, en torno a las prostaglandinas primarias, endoperóxidos, tromboxanos y a las prostaciclina. De manera que, en realidad, podemos inferir que la historia de la familia de los prostanoideos acaba de empezar, y presenta ingentes perspectivas para el futuro.

## II.2. ASPECTOS GENERALES DE LAS PROSTAGLANDINAS

### II.2.1. DEFINICION. ESTRUCTURA QUIMICA

Las prostaglandinas son consideradas como autacoides u hormonas de acción local, ya que se sintetizan, actúan y se metabolizan localmente; es decir, en el mismo órgano efector (44, 46, 47, 78, 79).

Tienen la estructura química general de un hidroxiácido graso monocarboxílico insaturado de 20 átomos de carbono. Esta estructura deriva de un esqueleto carbonado conocido como ácido prostanoico, cuya molécula está constituida por un anillo ciclopentano con una cadena lateral alifática y otra carboxílica. Los 20 átomos carbono se enumeran a partir del extremo de la cadena donde se encuentra el carboxilo, el anillo pentagonal corresponde a los carbonos 8, 9, 10, 11 y 12, a partir de él continúa la cadena alifática hasta su terminación en el carbono 20. (Fig. 1) (44, 46, 47, 78).



Según la naturaleza de las sustituciones que tienen lugar en el anillo o en las cadenas laterales resultan las distintas prostaglandinas, que se designan con letras mayúsculas: A, B, C, D, E, F, G, H, e I. Los subíndices con números y letras griegas se refieren a cambios en la estructura química dentro de cada grupo (78).

Las prostaglandinas de mayor importancia biológica son, sin duda, las PG  $E_2$  y las PG  $F_2\alpha$ , denominadas *prostaglandinas primarias* por ser las más abundantes en la naturaleza y, por ende, las más conocidas y estudiadas. Sus estructuras químicas se observan en las figuras 2 y 3 respectivamente (44, 47, 78).

FIGURA - 2

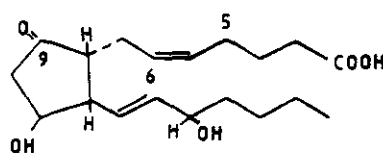
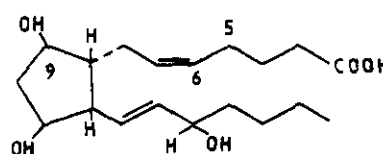
ESTRUCTURA QUIMICA DE  $PGE_2$ 

FIGURA - 3

ESTRUCTURA QUIMICA DE  $PGF_2\alpha$

## II.2.2. BIOSÍNTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS

El ácido araquidónico libre es el precursor más importante, desde el punto de vista cuantitativo, en la biosíntesis de las prostaglandinas (46, 47, 78, 79, 80). El ácido araquidónico puede obtenerse directamente de la dieta (carnes) o por la formación a partir de su precursor, el ácido linoleico, que está presente en los vegetales. Sin embargo, la mayor parte del ácido araquidónico libre se obtiene a partir de ácidos grasos precursores que se encuentran almacenados en forma de fosfolípidos y ésteres de glicerol en la membrana celular.

El eslabón inicial de la biosíntesis de prostaglandinas es la liberación del ácido araquidónico de sus depósitos fosfolípidos mediante la acción enzimática de la fosfolipasa  $A_2$  o lecitinasa A, y de la fosfolipasa C. La fosfolipasa  $A_2$  puede ser activada por diversos estímulos (infusión de soluciones hipo o hipertónicas, distensión de la fibra miométrial, estrógenos, cuerpos extraños, catecolaminas, ...) (78, 79, 80).

Sobre el ácido araquidónico libre actúa una enzima intracelular llamada prostaglandinsintetasa, también conocida como PG H-sintetasa o ciclooxigenasa. Por acción de esta enzima, el ácido araquidónico da lugar a los endoperóxidos precursores (PG  $G_2$  y PG  $H_2$ ). Los endoperóxidos así constituidos tienen una vida media de aproximadamente 5 minutos. Son inestables en solución acuosa y se transforman por vía enzimática o no enzimática en prostaglandinas estables (PG  $E_2$ , PG  $F_2\alpha$  y PG  $D_2$ ).

El paso de endoperóxido a PG  $E_2$  se realiza por la acción de la enzima endoperóxido-isomerasa, mientras que la transformación a PG  $F_2\alpha$  depende de una enzima endoperóxido-reductasa.

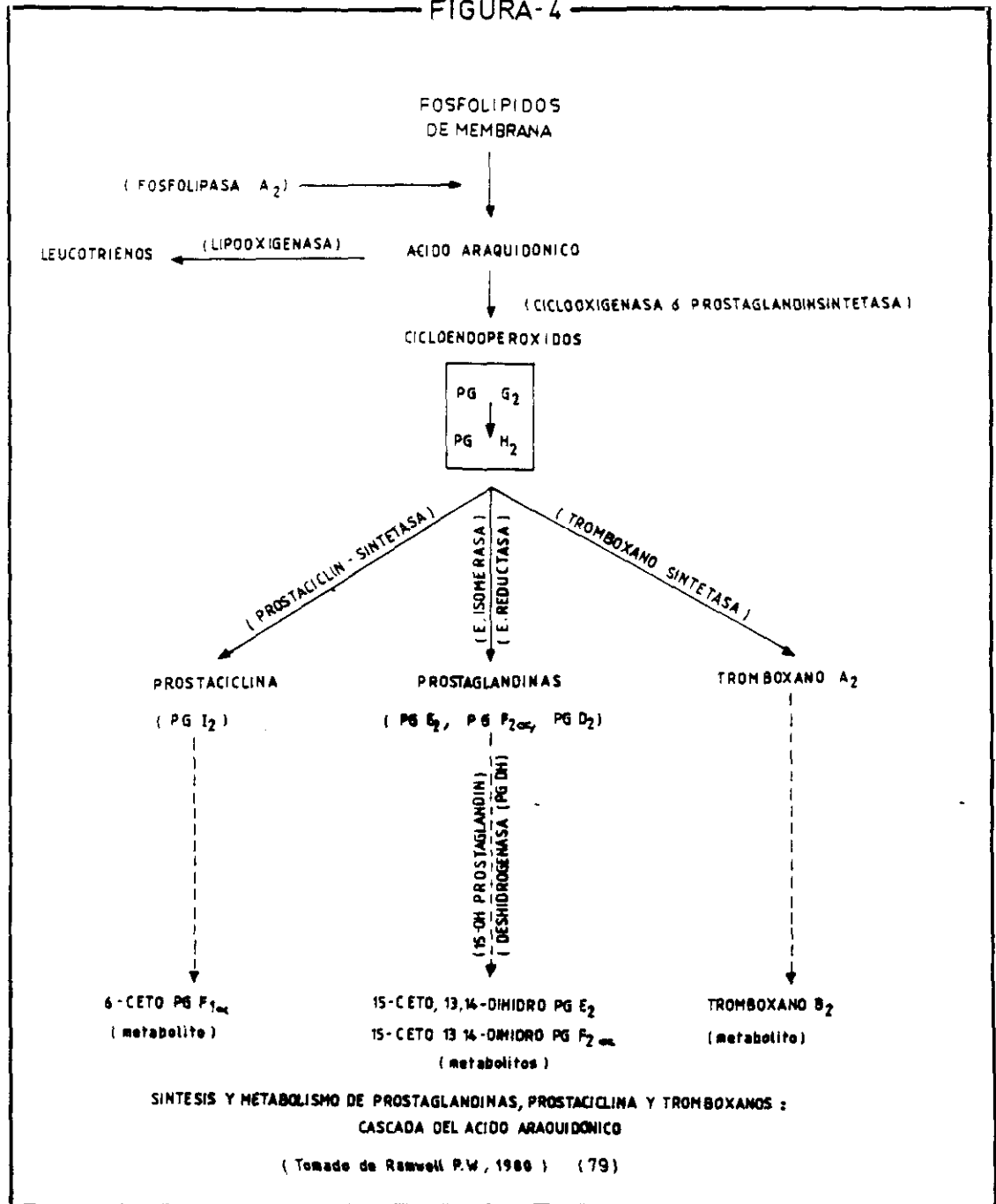
Los endoperóxidos pueden seguir otras dos vías biosintéticas, que conducen a la formación de tromboxano  $A_2$  (por acción de la enzima tromboxano-sintetasa) y de prostaciclina (por acción de la prostaciclina-sintetasa).

En resumen, el ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa conduce a la biosíntesis de prostaciclina, prostaglandinas y tromboxano  $A_2$ .

Por otro lado, el ácido araquidónico puede seguir la vía de la 5-lipooxigenasa dando lugar a otros miembros de la familia de las prostaglandinas, los leucotrienos.

(Resumen de la cascada del Ac. Araquidónico: Fig. 4).

FIGURA-4





### II.2.3. METABOLISMO-CATABOLISMO DE LAS PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas, especialmente las E y F, son estables en sangre, pero resultan rápidamente degradadas e inactivadas por enzimas tisulares (78, 79, 80).

El metabolismo de estas sustancias tiene lugar principalmente en los pulmones, hígado y riñón. Los pulmones son fundamentales en el metabolismo de la PG E y de la PG F. Se cree que el mecanismo de inactivación pulmonar es por captación y lisis enzimática por células endoteliales (78, 79, 80).

Las prostaglandinas tienen una vida media corta, de aproximadamente 8 minutos. Al inyectar por vía intravenosa PG E<sub>2</sub> o PG F<sub>2</sub>α sólo continúa circulando el 3-4% a los 90 segundos. En ese tiempo el 15-20% de la cantidad inyectada circula como metabolitos (78), por tanto se supone que actúan en el lugar de su biosíntesis y no como hormonas circulantes típicas (78, 79, 80).

La degradación de las prostaglandinas se realiza por una enzima específica, la 15-OH prostaglandín-deshidrogenasa (PG D H), que se encuentra en el citosoma de los tejidos. Se ha considerado a esta enzima como *el verdugo de las prostaglandinas*, pues da lugar a la inactivación biológica de las mismas. Su actuación origina dos metabolitos biológicamente menos activos y más estables, el 15-ceto, 13, 14 dihidro PG E<sub>2</sub> y el 15-ceto, 13-14-dihidro PG F<sub>2</sub>α (78, 79) (Fig. 4).

Debido a la corta vida media de las prostaglandinas es importante conocer bien a sus metabolitos, pues éstos son los que hay que medir en los estudios, ya que circulan en concentraciones mucho mayores que las prostaglandinas originarias. De este modo, la determinación de las concentraciones de estos metabolitos representa un índice bastante fiable de la producción endógena de prostanoïdes. Lo mismo puede ser aplicable cuando se administran exógenamente (79).

Por el contrario, la prostaciclina o  $PG\ I_2$  sólo se inactiva a su paso por el pulmón en un 50%, por lo que se considera como hormona circulante, pudiendo ser mensurable en el torrente circulatorio (81). No obstante, también resulta más fiable la determinación de su metabolito estable, la 6-ceto  $PG\ F_1\alpha$ , ya que la vida media de la prostaciclina originaria es corta (de 2 a 3 minutos) (Fig. 4).

El tromboxano  $B_2$  ( $TX\ B_2$ ) es el metabolito o producto de degradación del tromboxano  $A_2$  ( $TX\ A_2$ ) (Fig. 4). El  $TX\ A_2$  tiene una vida media extraordinariamente corta, de unos 30 segundos (78, 79).

Por último, es necesario mencionar que la excreción de las prostaglandinas se realiza fundamentalmente por vía renal, aunque también por vía biliar (78, 79, 80). Sin embargo, de los experimentos realizados ha podido observarse que el hígado es el principal lugar para el metabolismo y excreción de la prostaciclina, siendo los metabolitos rápidamente excretados por la bilis principalmente (82).

### **II.3. PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS ENDOGENAS Y EXOGENAS EN EL PROCESO DE CONTRACTILIDAD MIOMETRIAL**

Las prostaglandinas son potentes estimuladores del útero humano gravídico, en cualquier época de la gestación (83, 84, 85, 86). Para comprender mejor el mecanismo de su acción miometrial es necesario exponer primero el proceso de activación del músculo uterino y los distintos factores que intervienen en su regulación.

#### **II.3.1. APARATO CONTRACTIL MIOMETRIAL. FACTORES REGULADORES**

Los principales componentes del aparato contráctil del músculo liso uterino son la miosina y la actina. La contracción requiere la formación de "puentes cruzados" que se proyectan desde los filamentos de miosina e interactúan con los de actina. Cuando el músculo está relajado no se forman "puentes cruzados" y las dos series de filamentos pueden desplazarse libremente una sobre la otra (87, 88, 89). La molécula de miosina está compuesta de dos cadenas pesadas (de 200.000 daltons cada una) y dos cadenas ligeras (de 20.000 y 15.000 daltons respectivamente). El filamento de miosina tiene dos partes funcionales, la cola y la cabeza globular. La cola helicoidal es la columna que transmite la fuerza generada en la cabeza.

La cabeza globular de la miosina tiene tres zonas importantes:

- El lugar de combinación con la actina (interacción actina-miosina).
- El lugar ATPasa (donde se hidroliza el ATP, convirtiendo la energía química en fuerza mecánica).

- El lugar de la cadena ligera (20.000 daltons) donde se produce la fosforilación (elemento llave de la regulación contractil).

La estructura esquemática de miosina y miofilamentos está representada en la Fig. 5. El aparato contráctil de las células musculares lisas uterinas y su regulación se representa esquemáticamente en la Fig. 6.

Hay poderosas evidencias de que en el músculo liso la interacción actina-miosina sólo tiene lugar si las cadenas ligeras de miosina (20.000 daltons) son fosforiladas (90). La referida relación ha sido demostrada "in vitro" e "in vivo" (91, 92). De la misma manera, la relación entre la fosforilación de la cadena ligera de miosina y el estado contráctil, ha sido evidenciado en preparaciones de molleja de pollo (93), en la arteria carótica de cerdo (94) y en el miometrio de la rata (95).

La fosforilación de la cadena ligera de miosina depende de la actividad de una Kinasa (Kinasa-miosina de cadena ligera). Esta enzima que parece ser la llave reguladora de la contractilidad del músculo liso, está influenciada por dos reguladores celulares, el calcio y el AMP-cíclico. La enzima interacciona con el calcio a través de la calmodulina, proteína reguladora calcio-dependiente (87, 89). Los niveles de AMP-cíclico celular dependen de las actividades relativas de dos enzimas, adenil-ciclase (síntesis de AMP-cíclico) y fosfodiesterasa (degradación del AMP-cíclico). La activación e inhibición de estas enzimas determina los niveles de AMP-cíclico miometrial. Por ejemplo, puede producirse relajación del músculo liso con agonistas  $\beta$ -adrenérgicos que activan la adenil-ciclase (89, 96).

El sistema regulador del aparato contráctil miometrial es calcio-dependiente. La disponibilidad de calcio libre intracelular determina la proporción de cadena ligera de miosina fosforilada y, por ende, el estado contráctil del miometrio (89).

El calcio libre citoplásmico en las células musculares lisas depende de "depósitos vesiculares" de calcio intracelular y del calcio extracelular.

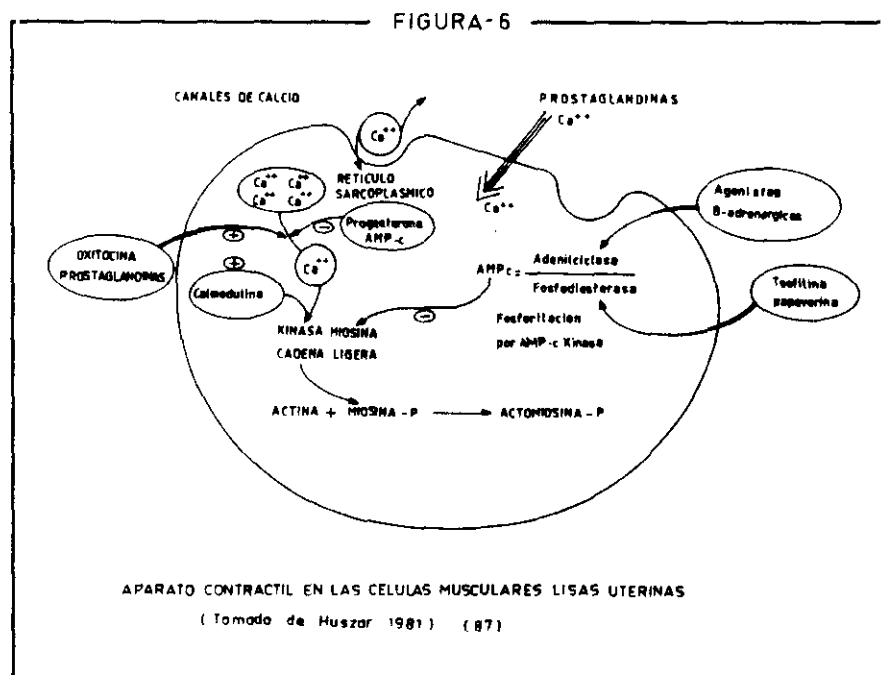
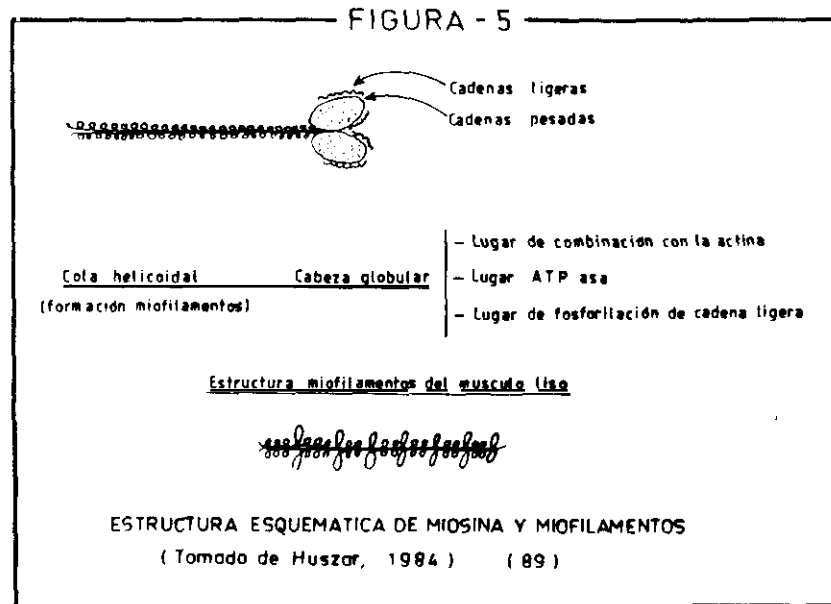
El calcio extracelular penetra dentro de la célula miometrial a través de dos tipos de canales en la membrana. Uno es el canal conocido como "potencial de membrana", que permite el paso de iones calcio cuando el potencial de membrana está reducido a un cierto nivel (89); la afluencia o la entrada de calcio a través de esta vía está bloqueada por fármacos conocidos como antagonistas del calcio o "bloqueadores del calcio lento" (97). El otro tipo de canal de membrana es el llamado "canal receptor activado", que probablemente es menos específico que el anterior y no se bloquea por los antagonistas del calcio; sin embargo, puede estar controlado por fármacos que actúan a través de los receptores de membrana (98).

Teóricamente, los iones-calcio que penetran dentro de la célula a través de los diferentes canales del calcio pueden estar directamente disponibles para la activación de las proteínas contráctiles, aunque también pueden ser almacenados en "depósitos vesiculares" celulares, como el retículo sarcoplásmico y en menor grado en la mitocondria (99). Parte de este calcio que penetra intracelularmente puede actuar como un activador para una mayor liberación de los almacenes intracelulares del calcio.

Como existe una intermitente entrada de calcio dentro de la célula, éste último debe acomodarse en ella; aunque, también existe un mecanismo de transporte para la salida del calcio. Este consiste en un sistema ATPasa calcio-magnesio dependiente, de la membrana plasmática, involucrado en el transporte de calcio desde el compartimento intracelular al extracelular (89).

Finalmente hay que reseñar que las células musculares en el miometrio no están aisladas, sino interconectadas entre sí, constituyendo una unidad funcional. Las comunicaciones entre las células se denominan *gap junctions*. Estos contactos célula-célula están encargados de sincronizar la función miometrial mediante la conducción electrofisiológica del estímulo durante el trabajo de parto (100). La importancia de los *gap junctions* en la contractilidad uterina se ve reflejada en el hecho de que el miometrio presenta

un gradual aumento de los mismos, tanto en número como en tamaño, durante las últimas semanas de la gestación hasta el comienzo del parto (101, 102).



### II.3.2. MECANISMO DE ACCION DE LAS PROSTAGLANDINAS EN LA CONTRACTILIDAD DE LA FIBRA MIOMETRIAL. RECEPTORES PROSTAGLANDINICOS

Las prostaglandinas desempeñan un papel importante en el proceso de contractilidad miometrial. Los siguientes hechos lo demuestran:

- 1º.- Las prostaglandinas al igual que la oxitocina inhiben el proceso acumulativo de calcio en los depósitos vesiculares de la célula miometrial, aumentando así los niveles de calcio libre en el citoplasma (103, 104). La disponibilidad de calcio libre intracelular determina la proporción de cadena ligera de miosina fosforilada y por tanto el estado contráctil del miometrio.
- 2º.- Las prostaglandinas aumentan también los niveles de calcio libre intracelular mediante modificaciones en la permeabilidad de la membrana plasmática celular miometrial, pasando el calcio del compartimento extracelular al intracelular (105, 106).
- 3º.- Las prostaglandinas incrementan la formación de gap junctions miometriales, facilitando de esta forma la transmisión de la onda contráctil (87, 107, 108).
- 4º.- La acción de las prostaglandinas en el miometrio puede ser explicada por la existencia de receptores de alta especificidad en la fibra muscular lisa uterina.

La primera evidencia experimental de la presencia de receptores prostaglandínicos en el miometrio la obtuvieron Wakeling y Wyngarden, en 1974 (109).

La contracción uterina comienza en el fondo, donde el contenido de músculo liso es más alto, y se propaga a las regiones inferiores del útero según va disminuyendo progresivamente la proporción de músculo liso. Teniendo en cuenta la distribución del músculo liso en el útero y la importancia de los receptores de prostaglandinas en la contracción miometrial, se podría esperar encontrar un mayor número de receptores

prostaglandínicos en el fondo uterino, con disminución progresiva hasta el cérvix. Esta hipótesis fue demostrada por Hofmann en 1983 (110), mediante la realización de un estudio topográfico de los receptores de prostaglandinas E y  $F_2\alpha$  en el útero humano. En el referido estudio se comprobó la existencia de receptores miométriales distintos para las prostaglandinas E y para las  $F_2\alpha$ , aunque las prostaglandinas  $E_1$  y  $E_2$  se unían a los mismos receptores. Además, la concentración de receptores de PG E en el útero humano es ocho veces mayor que la concentración de receptores de PG  $F_2\alpha$  (110, 111). Este hallazgo podría explicar, al menos en parte, la mayor potencia de la PG E (8 a 10 veces) que de la PG  $F_2\alpha$  para la estimulación de la contracción uterina humana, ya referida por Embrey en 1969 (83).

En 1981, Bauknecht (111) estudió la distribución de receptores de PG  $E_2$  y de PG  $F_2\alpha$  en el miometrio humano, utilizando úteros de mujeres postmenopausicas con y sin tratamiento estrogénico, así como úteros gestantes. El autor comprobó una disminución de lugares de fijación (receptores) en el miometrio de los úteros que habían recibido tratamiento hormonal, y en el miometrio gravídico. Por un lado, estos hallazgos podrían sugerir la influencia hormonal en el número de receptores; sin embargo, el método de análisis que se utilizó en el mencionado estudio sólo permite detectar lugares de fijación "libres", y ya en 1980 Abad (112) comunicó la influencia que los esteroides sexuales ejercen sobre la síntesis de las prostaglandinas. Así, la disminución del número de receptores prostaglandínicos que refirió Bauknecht (111) puede corresponder fundamentalmente a una saturación de los lugares de fijación (receptores), que es secundaria al incremento de la producción endógena de las prostaglandinas.



### II.3.3. EFECTOS DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LA CONTRACTILIDAD DEL ÚTERO GRAVIDICO

Las prostaglandinas son agentes con una marcada implicación en la actividad contráctil miometrial. La naturaleza de esta acción es variable, según se consideren la especie humana o animal, las condiciones experimentales (in vivo o in vitro), el tipo de prostaglandina, el estado de impregnación hormonal, el estado de gravidez o de no gravidez, y por último, de la región uterina estudiada (istmo o cuerpo).

In vitro, las prostaglandinas  $E_2$  y  $F_2\alpha$  ejercen efectos opuestos en el útero humano. Así, la PG  $E_2$  en general produce relajación, mientras que la PG  $F_2\alpha$  estimula las contracciones (52, 54, 113, 114). No obstante, in vivo, ambas prostaglandinas  $E_2$  y  $F_2\alpha$  son invariablemente estimuladoras del miometrio no gestante (115, 116, 117, 118) y del gravídico (83, 84, 85, 119, 120).

Reviste especial interés los diferentes efectos que ejercen las prostaglandinas en las distintas zonas miometriales. En este sentido, ya en 1968, Embrey y Morrison (54) observaron que las PG  $F_2\alpha$  y las PG  $E_2$  estimulaban de forma estable el músculo liso de la parte alta del segmento uterino, mientras que en la parte baja del mismo lo hacían de forma variable.

Posteriormente en 1982, Wikland (121) analizó los efectos de la PG  $E_2$  y de la PG  $F_2\alpha$  en la contractilidad uterina de las porciones corporal e ístmica de úteros gestantes a término. Según este trabajo, el efecto de la PG  $E_2$  es dosis-dependiente, tanto en la región ístmica como en la corporal. De hecho, a bajas dosis induce una respuesta estimuladora de la contractilidad, mientras que a dosis altas el efecto excitatorio es seguido de un período refractario de aproximadamente 15 minutos, durante el cual el miometrio no responde a la

PG  $E_2$ . Por otro lado, la PG  $F_2\alpha$  estimula la contractilidad en la porción ístmica, y sorprendentemente no ejerce el mismo efecto en la porción corporal.

En 1983 Wiquist (119) estudia el efecto de las prostaglandinas  $E_2$  y  $F_2\alpha$  sobre las porciones ístmica y corporal del útero, si bien diferenciando dos momentos funcionales (antes y después del comienzo del trabajo de parto). Así, al referirse a los efectos de las prostaglandinas sobre los úteros que no habían iniciado trabajo de parto describe resultados coincidentes con los de Wikland (121); pero además, observa que la PG  $E_2$  al actuar sobre un útero que ha iniciado la dinámica de parto presenta un efecto estimulador sobre el fondo-cuerpo uterino; de forma paralela, ejerce un efecto inhibitor sobre la porción ístmica, existiendo así una dominancia contráctil fúndica, que favorece la expulsión del contenido uterino. Sin embargo, la PG  $F_2\alpha$  ejerce un marcado efecto estimulador sobre la región fúndica y también, aunque más débil, sobre la región ístmica.

En base a lo que se acaba de exponer, la discordancia del efecto de las prostaglandinas sobre el cuerpo/istmo puede contribuir a que el índice de roturas uterinas a nivel del segmento-cérvix sea mucho menor cuando se utiliza la PG  $E_2$  como fármaco inductor, en comparación con la PG  $F_2\alpha$ . En este sentido, Kajanoja (122) refiere un índice de roturas uterinas del 2 al 3% para la PG  $F_2\alpha$  y de menos del 0,5% para PG  $E_2$ .

Las prostaglandinas  $E_2$  y  $F_2\alpha$  son de forma indiscutible potentes estimuladores de la contractilidad miometrial y, a diferencia de la oxitocina, ejercen dicha acción en cualquier etapa de la gestación. Ya en 1968, Bygdeman (84) constató el efecto de la administración intravenosa de PG  $E_1$  y PG  $E_2$  sobre la motilidad de úteros gestantes en diversos momentos de la gestación. El referido autor evidenció que los úteros del segundo trimestre de gestación eran, incluso, algo más sensibles a ambas prostaglandinas que los úteros a término. De hecho, una de las principales indicaciones para el uso de las prostaglandinas es, precisamente, la inducción durante el segundo trimestre gestacional.

## **II.4. PAPEL DE LA OXITOCINA EN LA CONTRACTILIDAD DEL UTERO GRAVIDICO**

### **II.4.1. BREVE RECUERDO HISTORICO**

Durante muchos años obstetras y fisiólogos trabajaron conjuntamente en la búsqueda de una sustancia capaz de estimular el músculo uterino.

En 1906, Sir Henry Dale (123) descubrió la actividad oxitócica de extractos de la pituitaria posterior. Más tarde, Bell (124), pionero en muchas áreas de la obstetricia, fue el primero que empleó, en 1909, extractos del lóbulo posterior de la hipófisis para la estimulación clínica de la actividad uterina en partos complicados por atonía uterina, lo que representó un gran progreso histórico para la obstetricia práctica.

Durante unos años diversos autores utilizaron extractos de pituitaria, fundamentalmente por vía nasal, para inducciones de parto (125, 126). A medida que la técnica se fue adoptando, otros investigadores observaron un número creciente de complicaciones, publicándose respuestas hipertensivas graves debidas a la presencia de vasopresina en los extractos (126).

En 1928, Kamm (127) consiguió separar la oxitocina del hipertensor (fracción de antidiurético presor del lóbulo posterior de la hipófisis).

El siguiente avance fue la recomendación de Theobald, según la cual se podría lograr un control más preciso mediante la administración intravenosa de soluciones diluidas de oxitocina (128). Posteriormente, otros autores realizaron estudios comparativos entre la administración oral e intravenosa de oxitocina (129).

Más tarde, Du Vigneaud en 1953 (130) logró aislar y sintetizar tanto la oxitocina como la vasopresina, en forma prácticamente pura; así mismo, dilucidó la estructura química

de ambas sustancias. Estos importantes estudios, que el autor realizó en la Universidad de Cornell, supusieron un hito en el campo de la endocrinología, ya que por primera vez se sintetizó exitosamente un péptido biológicamente activo.

A partir de este momento, el obstetra podía disponer de un fármaco capaz de desencadenar el parto. Primeramente se utilizó el llamado método clásico o convencional, preconizado por Caldeyro-Barcia (131), y que consiste en administrar oxitocina en infusión continua intravenosa a dosis *fisiológicas*. Posteriormente, en 1967 Turnbull (132, 133) introdujo otro método de inducción oxitócica, utilizado por primera vez en la ciudad de Cardiff, y que consiste en la utilización conjunta de amniotomía, monitorización interna y perfusión oxitócica; pero, a diferencia del método convencional, el método Cardiff dosifica la oxitocina de forma *farmacológica* (comienza por una dosis mínima de 1 miliunidad por minuto, e incrementa la dosis al doble de forma logarítmica).

La perfusión de oxitocina en el método original de Cardiff se realizaba mediante una bomba de perfusión continua con un sistema de retroalimentación en función de la dinámica uterina (134). Durante algún tiempo se suscitó una gran polémica comparativa entre el método convencional y el de Cardiff (135, 136, 137), valorando sobre todo la duración de la inducción y la morbilidad perinatal y materna.

En cualquier caso, en el momento actual se considera que la oxitocina es el fármaco de elección para la inducción del parto, pero en gestantes a término con cuellos favorables.

#### II.4.2. PAPEL DE LA OXITOCINA ENDOGENA Y EXOGENA EN LA CONTRACTILIDAD DEL UTERO GRAVIDICO. RECEPTORES DE OXITOCINA

Aunque la oxitocina exógena se utiliza generalmente para la inducción del parto en la obstetricia práctica, el significado fisiológico de esta hormona endógena en el trabajo de parto permanece controvertido.

En 1970, Chard (138) determinó mediante radioinmunoanálisis la cantidad de oxitocina endógena plasmática durante el parto, encontrando niveles extremadamente bajos, casi indetectables. En estudios posteriores, se evidenció un estrecho rango entre los niveles plasmáticos de oxitocina durante el embarazo y en el trabajo de parto (139, 140, 141).

El principal argumento en contra de la involucración de la oxitocina en el inicio del parto fue el trabajo que realizó Sellers en 1981 (142), según el cual los valores plasmáticos de la oxitocina aumentan progresivamente con la edad gestacional; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los niveles plasmáticos medios de oxitocina en el embarazo a término antes y después del comienzo del trabajo de parto.

Por otro lado, la experiencia clínica indica que la sensibilidad del miometrio a la oxitocina se modifica espectacularmente a lo largo del embarazo, siendo muy baja en los dos primeros trimestres de la gestación y significativamente mayor en el tercer trimestre, sobre todo en el embarazo a término (143). De hecho, parecía apropiado investigar el mecanismo que justificara el progresivo aumento de la sensibilidad miometrial oxitócica a lo largo de la gestación, para lo cual se realizaron importantes estudios relativos a receptores específicos de oxitocina.

En 1977, Soloff (144) demostró en la rata la presencia de *uniones específicas* para la oxitocina, tanto en el tejido miometrial como en la glándula mamaria.

Los Dres. Fuchs fueron los investigadores que de forma más insistente estudiaron el papel de la oxitocina en la contractilidad uterina, y realizaron importantes trabajos sobre receptores oxitócicos. Estos autores, en 1983 (145), encontraron una marcada correlación entre la concentración de receptores miométriales de oxitocina y la respuesta contráctil a la oxitocina exógena, en úteros de ratas preñadas. De forma paralela, se estudiaron úteros de mujeres gestantes (146, 147) y se evidenció que la concentración de receptores miométriales oxitócicos aumenta progresivamente a lo largo del embarazo. Estos hallazgos podrían justificar el incremento de la sensibilidad miométrial a la oxitocina en el útero a término, y la relativa insensibilidad en estadios más precoces de la gestación. De esta manera, se explicaría la necesidad de altas dosis de oxitocina exógena para estimular la contractilidad uterina durante el primer y segundo trimestre de la gestación.

Los doctores Fuchs también investigaron los receptores deciduales de oxitocina. Así, realizaron un primer estudio "in vitro" (148) y encontraron un número significativo de receptores oxitócicos deciduales, y al igual que en el miometrio, la concentración de los mencionados receptores era relativamente baja en estadios precoces de la gestación, aumentando de forma gradual en el tercer trimestre, para ser máxima en gestantes a término con trabajo de parto. Estos resultados y el conocimiento de que la decidua constituye el lugar más importante para la síntesis de prostaglandinas hizo que se investigara la posibilidad de que la oxitocina exógena estimulara la síntesis de prostaglandinas deciduales. En el mencionado estudio "in vitro" (148) los Dres. Fuchs comprobaron que la producción de PG E y PG F en la decidua se incrementaba significativamente cuando se añadía oxitocina al medio de incubación; sin embargo, no se incrementaba la producción de prostaglandinas miométriales. En presencia de oxitocina, el amnios produce sobre todo PG E, mientras que la decidua produce cantidades comparables de PG E y de PG F.

En relación con los hallazgos de los estudios "in vitro" que se acaban de exponer, se formuló la "hipótesis" de que la oxitocina exógena puede ejercer una acción doble (146): Por un lado, actuaría directamente sobre los receptores miométriales y por otro lado, estimularía la síntesis de prostaglandinas deciduales a través de receptores oxitócicos presentes en la decidua. Posteriormente, se comprobó tal hipótesis mediante la realización de un estudio "in vivo" (149), que determinó la concentración de PG FM (metabolito de la PG  $F_2\alpha$ ) en plasma de gestantes a término antes y durante la inducción del parto con venoclisis oxitócica, utilizando un grupo control de gestantes a término que no habían iniciado trabajo de parto. Se comprobó que durante la primera fase del parto la concentración media de oxitocina en sangre se eleva significativamente en relación al grupo control; sin embargo, la concentración de PG FM plasmática no aumenta de forma significativa hasta alcanzar los 5 a 6 centímetros de dilatación. En aquellas gestantes en las que no evolucionó el parto, tampoco hubo cambios significativos en los niveles de PG FM. Se determinaron también los receptores de oxitocina deciduales en las pacientes que finalizaron el parto mediante operación cesárea, evidenciándose una concentración baja de receptores, por lo que se puede concluir que la oxitocina exógena no consigue una adecuada contractilidad uterina en pacientes con bajo número de receptores deciduales.

Otros estudios (150, 151) confirman que la oxitocina estimula la liberación de ácido araquidónico y prostaglandinas  $F_2\alpha$  de las células deciduales.

En resumen, y según lo expuesto hasta aquí, existen razones suficientes para explicar la observación clínica de que la oxitocina exógena es relativamente ineficaz para estimular las contracciones uterinas durante el primer y el segundo trimestre de la gestación. Por el contrario, como ya se ha referido en el apartado II.3.3, las prostaglandinas son efectivas en cualquier etapa gestacional.

## II.5. PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS EN EL PROCESO DE MADURACION CERVICAL. SU IMPORTANCIA EN LA INDUCCION DEL PARTO

Hasta hace pocos años, los diversos autores trataban de comprender el parto humano centrándose en el control de la contractilidad uterina. El cuello uterino recibía poca atención, y se consideraba como un órgano pasivo sujeto a la acción que sobre él ejerce la actividad contráctil miometrial. Actualmente disponemos de suficiente información para afirmar que el cuello uterino goza de una idiosincrasia propia y juega un papel activo durante el embarazo y el parto.

Las propiedades del cuello uterino se modifican considerablemente durante la gestación, así pasa de un estado de *inmadurez* en el cual se muestra rígido y cerrado, a otro de *madurez* que se define como blando y dilatable. Esta transición es posible por el fenómeno fisiológico que los clínicos describen como "proceso de maduración cervical". Tal como expresó Liggins en 1978 (152), *cualquier hipótesis sobre el inicio del parto será incompleta a menos que incluya una explicación satisfactoria para los cambios estructurales del cérvix*. Este proceso de maduración cervical tiene lugar en las últimas semanas del embarazo y es la consecuencia de una serie de cambios bioquímicos en su estructura (153), en los que parece que están implicadas las prostaglandinas (154, 155).

La inducción del parto es una situación difícil para el clínico, sobre todo si las condiciones obstétricas son desfavorables. Resulta particularmente problemática la inducción antes del término, durante el primer y segundo trimestre gestacional, momento en el cual el cuello uterino es siempre *inmaduro*, ya que actualmente nadie cuestiona que el éxito de la inducción del parto depende del grado de madurez cervical. En la última década ha surgido una nueva alternativa para este tipo de inducciones dificultosas, se trata de inducir la



maduración del cuello uterino mediante la aplicación local de prostaglandinas. Este procedimiento preinductor ha modificado de forma decisiva el enfoque del problema.

Para comprender mejor el papel que desempeñan las prostaglandinas en el proceso de maduración cervical es conveniente describir, de forma somera, las características estructurales del cuello uterino.

### II.5.1. MODIFICACIONES ESTRUCTURALES DEL CERVIX DURANTE LA GESTACION. PROCESO DE MADURACION CERVICAL

Para entender la complejidad funcional del cérvix es esencial el conocimiento de su estructura. En 1947, Danforth (156) describe por primera vez la naturaleza fibrosa del cuello uterino, a diferencia del resto del útero que es predominantemente muscular, y establece un límite de demarcación entre ambas estructuras que denomina *unión fibromuscular*. Treinta años más tarde, el mismo autor realiza un importante trabajo (153) que aclara definitivamente el efecto del embarazo y el parto sobre el cuello uterino, mediante una serie de cambios bioquímicos. Así mismo describe el cérvix como una estructura constituida básicamente por tejido conjuntivo fibroso, rodeada en su porción supravaginal de una delgada capa de músculo liso. Desde el punto de vista bioquímico su composición es similar a la del tejido conjuntivo de otras zonas del organismo, es decir, sus constituyentes principales son el colágeno, los glicosaminoglicanos o mucopolisacáridos y las glicoproteínas, todos ellos secretados por los fibroblastos. La matriz extracelular del tejido conectivo fibroso está formada por fibras colágenas y elásticas, separadas por la sustancia fundamental. Existen varios tipos de glicosaminoglicanos que se encuentran formando parte de los *complejos proteoglicanos* que, junto con el agua atrapada en sus intersticios, forman a su vez la sustancia fundamental, en la que las fibras de colágeno están inmersas (153). (Figura 7).

La molécula básica del colágeno (llamada tropocolágeno) se compone de tres cadenas individuales y paralelas de polipéptidos enrollados en una triple hélice, con una zona corta (no helicoidal) de telepéptidos en ambos extremos (155). (Figura 8). La fibra colágena natural se compone de moléculas de tropocolágeno que se orientan paralelamente y se disponen de tal manera que aparecen formando bandas claras y oscuras cuando se ven al microscopio electrónico.

FIGURA 7

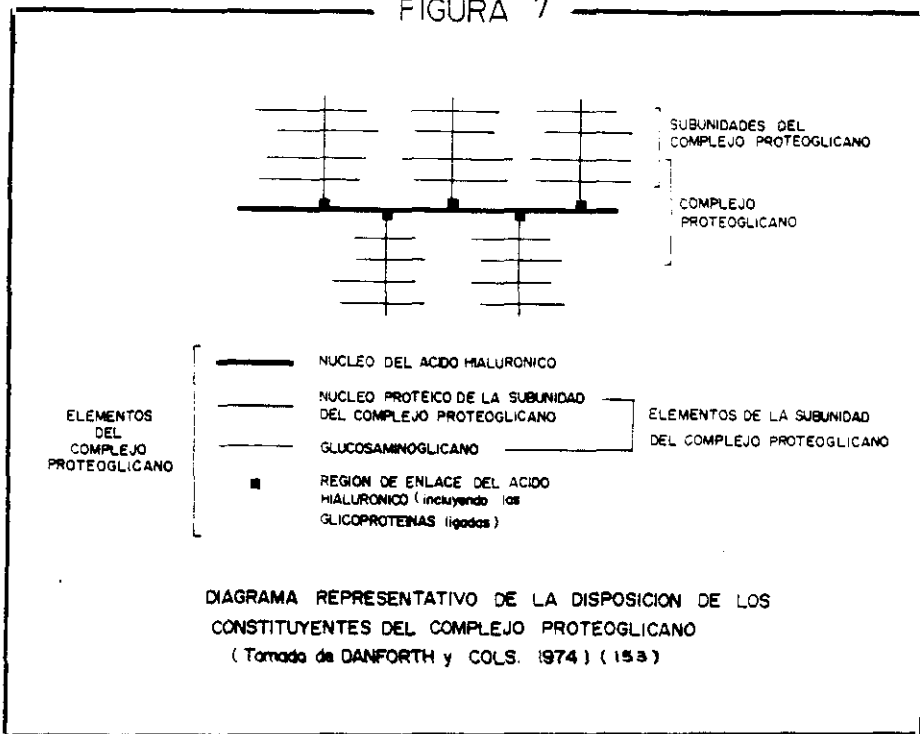
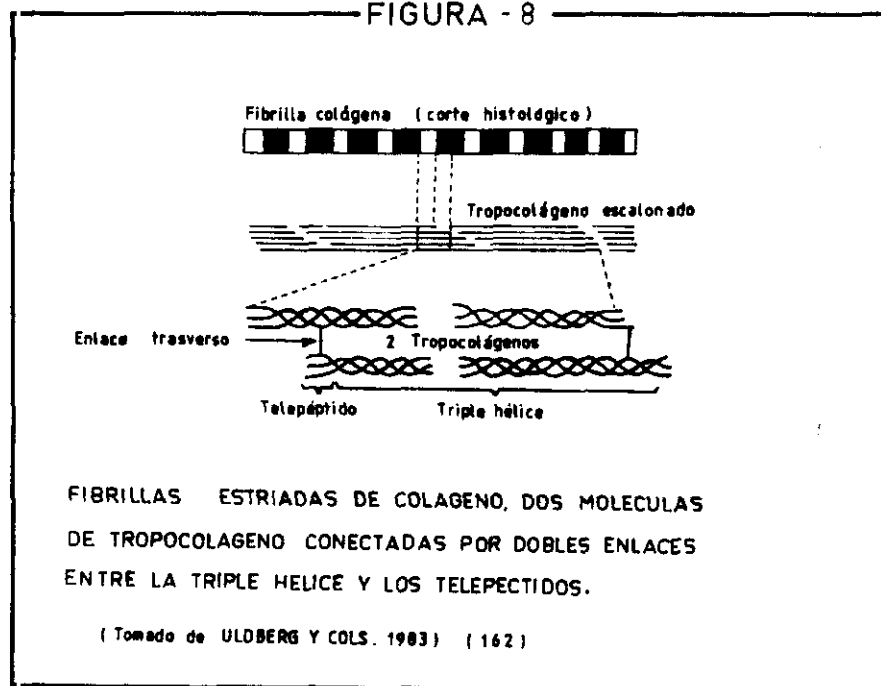


FIGURA - 8



La composición de los aminoácidos no es frecuente ya que a excepción de los polipéptidos cortos, una de cada tres posiciones está ocupada por el aminoácido más pequeño (glicina). Además, es muy alta la concentración de hidroxiprolina e hidroxilisina. La resistencia física de la fibrilla está determinada por los dobles enlaces existentes entre los residuos de hidroxiprolina de los telepéptidos y la triple hélice (155). (Figura 8). La determinación de hidroxiprolina se emplea a menudo para la cuantificación del colágeno. La degradación del colágeno está controlada por la enzima colagenasa, la cual divide la triple hélice en dos segmentos, los cuales son degradados por otras enzimas (155).

Las moléculas más importantes de la sustancia fundamental son probablemente los proteoglicanos y el ácido hialurónico. La subunidad proteoglicano es una macromolécula constituida por un número de glicosaminoglicanos conectados a un núcleo proteico. Un glicosaminoglicano es una cadena larga y repetida de disacáridos que contienen una hexosamina (glucosamina o galactosamina) y un ácido urónico (ácido glucurónico o ácido idurónico). La composición de disacáridos es característica de cada glicosaminoglicano. Los glicosaminoglicanos se encuentran formando parte de los *complejos proteoglicanos* que Danforth (153) definió como un gran agregado de muchas subunidades proteoglicano (PG S) unidas por fuerzas monovalentes al núcleo de la cadena de ácido hialurónico (figura 7).

Un gran número de grupos sulfato están a menudo presentes en los glicosaminoglicanos, dándole a la molécula un aspecto abultado con altas propiedades hidrófilas. Los glicosaminoglicanos (GAGs) más frecuentes en tejidos de mamíferos son: Ácido hialurónico, condroitín-4 y condroitín-6-sulfato (o condroitín sulfato A y C), dermatán sulfato (o condroitín sulfato B), heparán-sulfato, Keratán-sulfato y heparina (153).

El cérvix uterino de mujeres fértiles no gestantes contiene un 80% de agua (152). La molécula dominante en el material seco es el colágeno (85% del peso seco). El 70% del

colágeno es de tipo I (estriado cruzado típico) y el otro 30% de tipo III (fibras reticulares) (153, 157). La sustancia fundamental contiene elastina (158) y proteoglicanos. El sulfato de dermatán es el glicosaminoglicano dominante desde el punto de vista cuantitativo, pero también está presente aunque en menor proporción el sulfato de heparán y el ácido hialurónico. El sulfato de heparán está poco sulfatado y probablemente se origina en los vasos. El keratán sulfato no está presente en el cérvix uterino (contiene galactosa en lugar de ácido urónico) (155).

En resumen, la composición química del tejido conectivo fibroso cervical es muy parecida a la piel y la esclerótica. Esto no puede sorprender ya que las propiedades físicas del tejido cervical no grávido son similares a las de la piel (155).

El cuello uterino no grávido y el del embarazo precoz está cerrado y es rígido (desfavorable). Los haces de colágeno están firmemente agregados y separados por sólo una pequeña cantidad de sustancia fundamental, la cual está constituida por proteoglicanos principalmente.

El proceso fisiológico de maduración cervical que tiene lugar al final del embarazo, comporta la disociación, dispersión y pérdida de los haces de colágeno (153). Estos cambios histológicos se corresponden con una serie de cambios bioquímico-estructurales en el tejido conectivo cervical. Así, se produce una disminución cuantitativa del colágeno y un aumento considerable de los glicosaminoglicanos. Por otro lado, si durante años se consideró que el proceso de degradación del colágeno era debido a una retención local de agua en el intersticio "*edema local*", Danforth en 1974 (153) demostró que tal hipótesis es falsa, ya que el contenido total de agua permanece prácticamente invariable a lo largo de la gestación y durante el parto (74,4% en el cérvix no gestante y 78,4% en el cérvix postparto). Posteriormente, otros autores como Liggins (152) confirma el hallazgo de Danforth, y además refiere que en el proceso de maduración cervical se producen también cambios

cualitativos de los glicosaminoglicanos. En este sentido, otros autores como Kitamura en 1980 (159) encuentra que la concentración de heparán sulfato aumenta durante el embarazo, probablemente por un aumento de la vascularización cervical, y dicho aumento según el autor tiene escasa repercusión en las propiedades físicas del tejido conectivo cervical. El mencionado autor (159) postuló también que la concentración de dermatán sulfato disminuía durante el embarazo, éste es un hallazgo interesante ya que el referido glicosaminoglicano tiene fuerte afinidad por la fibra colágena. La interacción entre el sulfato dermatán y el colágeno ha sido evidenciada mediante microscopía electrónica y por métodos físico-químicos (160). Por tanto, la disminución del dermatán sulfato puede contribuir a la dispersión de las fibras colágenas en el proceso de maduración cervical.

El colágeno juega un papel fisiológico en el parto, ya que existe una relación proporcional entre la concentración de colágeno cervical y la duración del período de dilatación. La concentración de colágeno disminuye al final del embarazo, aumenta la solubilidad y sin embargo, no hay evidencia de que cambie el tipo de colágeno durante el proceso de maduración cervical (157, 161, 162). El proceso de degradación y dispersión de las fibras colágenas se relaciona al parecer con los ya referidos cambios cuantitativos y cualitativos de los glicosaminoglicanos. Así, al final del embarazo se produce una disminución de sulfato de dermatán (que en el cérvix no gestante se une firmemente a las fibras colágenas, dotando al cérvix de su firmeza y dureza habitual). Al disminuir su concentración en la gestante a término, se incrementa de forma sincrónica la solubilidad del colágeno, lo que le hace más sensible a la acción de las enzimas proteolíticas: la colagenasa y la leucocitoelastasa. En este sentido, se ha demostrado que el número de enlaces entre la triple hélice y los telepéptidos de las moléculas de tropocolágeno, disminuyen en la gestante a término y en el postparto. Así, el colágeno maduro (con muchos enlaces) de las mujeres no

grávidas y en estadios precoces de la gestación es reemplazado por colágeno extractable (con menor número de enlaces) y más soluble, al final del embarazo (162).

Finalmente, en el proceso de maduración cervical se produce un aumento de colagenasa. La actividad de la colagenasa se considera esencial para la regulación de la degradación del colágeno. Se piensa que la colagenasa actúa sinérgicamente con la elastasa (enzima proteica localizada en los gránulos "azulófilos" de los leucocitos polimorfonucleares), pero sobre todo se relaciona a ésta última con la degradación del colágeno en las reacciones inflamatorias granulocito-dependientes (162). Tanto los fibroblastos como los leucocitos polimorfonucleares son capaces de sintetizar colagenasa. Los fibroblastos no contienen pool intracelular y, por tanto, su secreción depende de la intensidad de su síntesis, que es un proceso relativamente lento. Los leucocitos sin embargo tienen colagenasa en sus gránulos, lo que explica la rápida degradación colágena observada en las reacciones inflamatorias (162). Kitamura en 1979 (163) fue el primero que observó que la actividad total de la colagenasa aumentaba durante el embarazo, aunque no pudo evidenciar variaciones significativas en cuanto a la distribución de formas activas e inactivas de la enzima. Posteriormente, Uldberg en 1983 (161) coincide en señalar una relación inversamente proporcional entre los niveles de colágeno cervical (medido por hidroxiprolina) y los de sus enzimas proteolíticas: la colagenasa (medida por la actividad DNP-péptido hidrolítica) y la leucocitoelastasa. Así, mientras que los niveles de colágeno son altos en el cérvix no gestante y en el embarazo precoz, los niveles de colagenasa y leucocitoelastasa permanecen bajos; en cambio, al avanzar la gestación se invierten los niveles, para alcanzar alta concentración las enzimas proteolíticas y baja concentración el colágeno, tanto en el embarazo a término como en el postparto (161).

En resumen, el proceso de maduración cervical es la consecuencia de una serie de cambios bioquímico-estructurales, en los que parecen estar implicadas las prostaglandinas, como se expone a continuación.



## II.5.2. EFECTOS DEL GEL DE PG E<sub>2</sub> SOBRE EL PROCESO DE MADURACION CERVICAL

En el momento actual parece estar fuera de toda duda la importancia de las prostaglandinas en el proceso de maduración cervical. Diversos estudios, realizados tanto en animales como en la especie humana, han demostrado experimentalmente que las prostaglandinas, especialmente la PG E<sub>2</sub>, producen los cambios bioquímico-estructurales anteriormente descritos en el proceso fisiológico de maduración del cérvix.

Para estudiar el efecto del gel de PG E<sub>2</sub> sobre el tejido conectivo cervical, diversos autores han realizado desde 1981 importantes trabajos, de los cuales destacan los realizados por Uldbjerg (155, 164, 165). El referido autor estableció comparaciones entre biopsias cervicales obtenidas inmediatamente antes y 15 horas después de la aplicación intracervical de 0,5 mgr de gel de PG E<sub>2</sub>, en pacientes durante el primer trimestre de gestación. La microscopía electrónica reveló cambios remarcables en la estructura cervical después del tratamiento con PG E<sub>2</sub>. Así, las fibras colágenas se separaron y disgregaron, aumentando de forma considerable la cuantía de la sustancia amorfa, los fibroblastos se mostraron enriquecidos por un gran número de vesículas localizadas en el citoplasma y cerca de la membrana plasmática. También se comprobó un aumento en la concentración de glicosaminoglicanos sulfatados de aproximadamente un 20%; sin embargo, el contenido de agua permaneció invariable, al igual que la cantidad total de colágeno estimada por la cuantía de hidroxiprolina.

Paralelamente, Norström estudia la influencia de la PG E<sub>2</sub> sobre la biosíntesis de los constituyentes del tejido conectivo en el cérvix humano gravídico (154, 166, 167, 168). En sus trabajos llega a la conclusión de que las prostaglandinas afectan la neosíntesis del colágeno de forma inversa a la de los proteoglicanos. El mencionado autor examinó los

efectos de la PG E<sub>2</sub> en el tejido cervical de gestantes en el primer trimestre de la gestación y a término, y estudió in vitro la incorporación de prolina y glucosamina (marcados con H<sup>3</sup>) a la síntesis proteica en el cuello uterino. Por lo general, se considera que la prolina es un precursor del colágeno y la glucosamina de la sustancia fundamental. Los referidos estudios de Norström evidenciaron que en el tejido cervical de gestaciones precoces la incubación con PG E<sub>2</sub> dió lugar a una mayor incorporación de prolina y menor de glucosamina, pero al finalizar el primer trimestre y hasta el término de la gestación la PG E<sub>2</sub> condujo a efectos opuestos (incorporación aumentada de glucosamina y disminuida de prolina). En resumen, se considera que la PG E<sub>2</sub> actúa localmente sobre los fibroblastos cervicales modulando la síntesis proteica, de forma que al finalizar el primer trimestre gestacional dirige su acción fundamentalmente hacia la neosíntesis de sustancia amorfa (proteoglicanos) y disminuye la neosíntesis de colágeno.

Por otro lado, ya hemos referido cómo diversos autores relacionan el proceso de maduración cervical con un incremento en la actividad colagenolítica (161, 163). Al mismo tiempo que en 1983, Uldbjerg (161, 162) y Ekman (169) comunican que la PG E<sub>2</sub> es el principal estímulo activador de la colagenasa. Ekman (169) observa cómo incluso en el postparto inmediato de las pacientes inducidas con PG E<sub>2</sub> se mantiene un incremento de la actividad colagenolítica del tejido conectivo cervical. Otros autores (163, 170) han corroborado estas observaciones. Sin embargo, en 1987 Rath (171) realiza un estudio para evaluar la actividad de la colagenasa y su papel en la maduración cervical inducida por prostaglandinas, utilizando un método sumamente sensible y específico, y llega a la conclusión de que la actividad de la colagenasa no se incrementa en las pacientes tratadas con PG E<sub>2</sub>. No obstante, el mencionado trabajo sólo se realizó en gestantes del primer trimestre de gestación, por tanto no es posible asegurar los mismos resultados en gestantes a término. Siguiendo en la misma línea de investigación, Goshwaki (172) realiza recientemente (1988)

un trabajo para analizar los efectos de las prostaglandinas en la producción de colagenasa por los fibroblastos cervicales uterinos en la coneja. Del estudio se deduce que las prostaglandinas  $E_2$  y  $F_2\alpha$  exógenas participan en la maduración cervical mediante la estimulación de neosíntesis de colagenasa, y tal estímulo es dosis-dependiente e independiente de las prostaglandinas endógenas.

Otro de los efectos que ejerce el gel de PG  $E_2$  sobre el cuello uterino es un estímulo inhibitor en la pequeña cantidad de músculo liso existente en el mismo, en base a los estudios "in vitro" realizados por Bryman (173) y Norström (168). Si bien es probable que la relajación de la musculatura cervical juegue un papel menor, es indudable que puede contribuir al proceso de dilatación cervical. Estos hallazgos recientes, corroboran los estudios "in vitro" realizados por Embrey en 1969 (83), en los que ya se observó que los prostanoides estimulan la musculatura uterina por encima del istmo mientras que tienden a relajar el músculo de la parte inferior del mismo.

Muchos estudios realizados "in vitro" e "in vivo" demuestran que el efecto que ejerce el gel de PG  $E_2$  en la maduración cervical es independiente de la actividad contráctil miometrial, tanto en el embarazo precoz como en la gestación a término (174, 175, 176, 177). En este sentido es también interesante el trabajo que realiza Goeschen en 1985 (178), según el cual la supresión de la actividad uterina con  $\beta$ -miméticos no inhibe la maduración cervical inducida por la aplicación intracervical de PG  $E_2$ .

Finalmente, se intentó determinar si el proceso de maduración cervical inducido por un gel de PG  $E_2$  se correlaciona con modificaciones de los niveles plasmáticos de los metabolitos de la PG  $E_2$  y PG  $F_2\alpha$ . Así en 1984, Fuchs (179) realizó un estudio comparativo entre la aplicación intracervical y la extraamniótica de PG  $E_2$ , y determinó en ambos casos la modificación en el nivel plasmático de la PG FM (metabolito de la PG  $F_2\alpha$ ), este trabajo no evidenció un aumento significativo del metabolito después de la aplicación

intracervical de PG E<sub>2</sub>, aunque sí hubo un aumento rápido y progresivo después de la aplicación extraamniótica. Así mismo, Husslein en 1984 (180) investiga (mediante radioinmunoanálisis) la concentración plasmática de PG EM (metabolito de la PG E<sub>2</sub>), tanto en mujeres no gestantes a las que se perfunda PG E<sub>2</sub> i.v. en dosis crecientes, como en gestantes a las que se indujo el parto mediante aplicación local de PG E<sub>2</sub>, los resultados del estudio evidenciaron que la aplicación local de PG E<sub>2</sub> no conlleva a un aumento de los niveles plasmáticos de PG EM. Sin embargo, Kimball en 1986 (181) realiza un estudio randomizado mediante el cual determina el nivel plasmático del bicyclo-PG EM (metabolito estable de la PG E<sub>2</sub>) en gestantes a término tratadas con gel intracervical de PG E<sub>2</sub> y en un grupo sin tratamiento, a las 12 horas de la aplicación del gel se evidenció un aumento significativo del nivel plasmático del bicyclo-PG EM en las pacientes tratadas con los 0,5 mgr de gel intracervical, en comparación al grupo de gestantes no tratadas. En 1987, Mackenzie (182) estudia los perfiles de absorción vaginal de la PG E<sub>2</sub> en diferentes vehículos de administración, y observa cambios en los niveles plasmáticos de la PG EM y de la PG FM, aunque ésta última mostró cambios menos significativos.

En resumen, todos los estudios expuestos en este apartado son suficientemente demostrativos para establecer la importancia del gel de PG E<sub>2</sub> en la inducción de la maduración cervical. Sin embargo, el apoyo más sustancial a estas teorías se ha conseguido con su aplicación en la práctica clínica, la cual se inició en 1973 con Calder y Embrey (183), y desde entonces hasta el momento actual, han sido numerosísimas las publicaciones que demuestran su valiosa utilidad terapéutica en cualquier momento gestacional en el que las condiciones cervicales sean desfavorables.

## **II.6. TECNICAS INTRAVENOSAS DE INDUCCION EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DE LA GESTACION**

### **II.6.1. ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE ALTAS DOSIS DE OXITOCINA**

En el apartado II.4.2 se han pormenorizado las bases anátomo-funcionales que explican la relativa ineficacia de la oxitocina exógena en el proceso de activación de la contractilidad uterina durante el primer y segundo trimestre de la gestación. La pequeña concentración de receptores oxitócicos miométriales y deciduales en esta etapa gestacional, justifica la baja sensibilidad del miometrio a la oxitocina y por ende la necesidad de utilizar altas dosis del péptido sintético para dotarle de potencialidad inductora en el segundo trimestre.

El uso de altas dosis de oxitocina intravenosa fue descrito por Loudon (18) en 1959, para el tratamiento del aborto retenido. Desde entonces, este método ha sido utilizado por varios autores (19, 20, 184, 185, 186) sobre todo en la década de los años 60. No obstante, al revisar la literatura parece existir consenso en los referente a considerar tal método poco recomendable. El motivo de tal consideración se basa, en primer lugar, en los largos intervalos inducción-expulsión (de incluso días) referidos por los autores, junto con una alta tasa de fracasos, con repetidos intentos inductores en algunos casos. Sin embargo, los principales inconvenientes para la utilización de este método son las complicaciones maternas descritas, en relación al efecto antidiurético de las altas dosis de oxitocina. En este sentido, Abdul-Karim (187) en 1961 enfatiza la importancia de la dosis administrada del fármaco, y considera que el efecto antidiurético de la oxitocina es comparable al de la vasopresina si la proporción de la infusión es igual o superior a 45  $\mu\text{gr}/\text{mn}$ . Posteriormente, muchos autores (22, 188, 189, 190, 191) han comunicado el riesgo de intoxicación hídrica del método. Tal

complicación consiste en el desarrollo de una vasoconstricción cutánea, hipertensión, y cefalea intensa; lo cual puede conducir a un estado de coma e incluso a la muerte según describió Lilien (192) en 1968. También se ha descrito el riesgo de convulsiones, que Leventhal (193) comunica en 1968, y al parecer estas crisis convulsivas se relacionan con una situación de hiponatremia; de forma que, con altas dosis de oxitocina se puede alcanzar el nivel crítico de la concentración de sodio en plasma (120-125 mmol/l). Por último, con respecto también a la intoxicación hídrica, Toaff (19) en 1971 sugiere que tal temida complicación puede deberse no sólo al efecto antidiurético del oxitócico utilizado, sino también a la sobrehidratación que se establece en ocasiones, cuando se administran grandes volúmenes de fluidos electrolíticos por vía endovenosa y de forma rápida.

En base a lo anteriormente expuesto y teniendo en cuenta que la oxitocina no interviene en el proceso de maduración cervical, se comprende que en el contexto de la práctica obstétrica actual exista la opinión unánime de que la administración intravenosa de oxitocina (incluso a altas dosis) sea ineficaz y poco recomendable para las inducciones del segundo trimestre gestacional. No obstante, en el momento actual la oxitocina sigue siendo un recurso terapéutico fundamental para las inducciones de gestantes a término con cuellos favorables (137).

## II.6.2. ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE PROSTAGLANDINAS

Como ya se ha expuesto de forma detallada en el apartado II.3.3 las prostaglandinas son potentes estimuladores de la contractilidad miometrial y, a diferencia de la oxitocina, ejercen dicha acción en cualquier etapa gestacional. Por otro lado, en el apartado II.5.2 se ha analizado de forma pormenorizada el importante papel de las prostaglandinas (fundamentalmente la PG E<sub>2</sub>) en el proceso de maduración cervical. Por estos motivos, las prostaglandinas se consideran sustancias imprescindibles para las inducciones del segundo trimestre de gestación, y con su utilización se ha logrado un gran avance terapeutico, contribuyendo a solucionar el problema de las dificultosas inducciones de esta etapa gestacional.

Los primeros ensayos clínicos que demostraron la capacidad inductora de las prostaglandinas en el primer y segundo trimestre de la gestación fueron realizados por Karim (23, 58) en 1970, mediante la administración intravenosa de prostaglandinas naturales (E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub>α).

En este apartado nos proponemos realizar una revisión cronológica de los diversos trabajos publicados que, utilizando la vía de administración intravenosa, han reflejado la efectividad inductora de los diversos prostanoides. Así mismo, se pretende exponer las generalidades sobre una serie de aspectos fundamentales del uso de las prostaglandinas, tales como la variación del grado de efectividad en relación a la dosis utilizada de prostanoides, y la posible influencia de la misma sobre la mayor o menor incidencia de los efectos secundarios referidos por los distintos autores. No obstante, el análisis pormenorizado de la efectividad, método utilizado, porcentaje de éxitos y efectos secundarios que han comunicado los diversos autores se realizará en el apartado de discusión, con la finalidad de

evaluar mejor y de forma más detallada los datos y, sobre todo, para comentarlos comparativamente con los resultados que se obtengan del presente estudio.

En un primer momento, las prostaglandinas que se utilizaron por vía intravenosa fueron las llamadas prostaglandinas naturales ( $E_2$  y  $F_2\alpha$ ). Durante el periodo de tiempo comprendido entre 1970 y 1972, se publicaron diversos trabajos que emplean tanto la PG  $E_2$  como la PG  $F_2\alpha$  a dosis bajas. En esta línea, Karim (23) en 1970, Filshie (61) en 1971, Karim y Filshie (194) en 1972, Embrey (195) en 1970, y Embrey (196) en 1971, comunicaron los resultados obtenidos con la administración intravenosa de PG  $E_2$  utilizando ritmos de perfusión bajos (2,5-5  $\mu\text{gr}/\text{min}$ ). Paralelamente, Karim (58) en 1970, Wiquist (60) en 1970, Roth-Brandel (59) en 1970 y Bygdeman (197) en 1971, publicaron los resultados que obtienen mediante la administración intravenosa de PG  $F_2\alpha$ , empleando igualmente ritmos de infusión bajos (50-100  $\mu\text{gr}/\text{min}$ ). Durante esta primera etapa, la administración intravenosa de PG  $E_2$  y PG  $F_2\alpha$  a dosis bajas confirma la efectividad inductora de los prostanoïdes, puesto que el porcentaje de fracasos comunicados es relativamente bajo, aunque en este momento los intervalos inducción-expulsión referidos son largos en la mayoría de las publicaciones; sin embargo, se comunican pocos efectos secundarios. Así, la mayor parte de los autores refieren casi de forma exclusiva manifestaciones de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea) con bajos porcentajes de incidencia.

En una segunda etapa que comienza con una publicación realizada por Hendricks (198) en 1971, se utilizan por primera vez dosis elevadas de PG  $E_2$  y PG  $F_2\alpha$  en inducciones del segundo trimestre de la gestación, llegando a emplearse ritmos de perfusión de hasta 20  $\mu\text{gr}/\text{min}$  para la PG  $E_2$  y de 200 para la PG  $F_2\alpha$ . En el mencionado trabajo, el autor se propuso evaluar la efectividad y los efectos secundarios de las dosis altas, con una nueva pauta de perfusión prostaglandínica, que consistía en administrar la PG  $E_2$  o la PG  $F_2\alpha$  con ritmos de infusión crecientes y variables, pero con intervalos de tiempo fijos y



preestablecidos para cada dosis. De este modo, en el caso de la PG E<sub>2</sub> se comienza con un ritmo de 2,5 µgr/min que se mantiene durante 30 minutos, después 5 µgr/min durante 4 horas, a continuación 10 µgr/min durante otras 4 horas y finalmente, se eleva el ritmo a 20 µgr/min durante un período de tiempo de 3 horas y 30 minutos. Para la administración de PG F<sub>2</sub>α se utilizó la misma pauta con dosis mayores, comenzando con 50 µgr/min y finalizando con dosis máximas de 200 µgr/min. Este método fue empleado sólo durante el primer intervalo de 12 horas. Hendricks consiguió con esta pauta de altas dosis de prostaglandinas, un porcentaje de éxitos del 100% para la PG E<sub>2</sub> y del 80% para la PG F<sub>2</sub>α. Así mismo, el intervalo medio inducción-expulsión fue 5 horas más corto cuando utilizó PG E<sub>2</sub> que cuando usó PG F<sub>2</sub>α. En líneas generales, se observó que con dosis altas mejora el porcentaje de éxitos (especialmente con la PG E<sub>2</sub>), pero paralelamente, en este trabajo se comunicó un aumento en el porcentaje de efectos secundarios en relación a las publicaciones previas que utilizaban dosis bajas. En este sentido, Hendricks (198) describe cuando se administra PG E<sub>2</sub> a dosis altas, un 60% de flebitis transitorias (eritema venoso y dolor en el lugar de la perfusión), y un 20% de elevaciones térmicas también transitorias (>100 F), aunque no refiere síntomas gastrointestinales; por el contrario, con el empleo de PG F<sub>2</sub>α a altas dosis no objetiva flebitis, pero comunica altísima incidencia de efectos secundarios gastrointestinales (100% de vómitos) y 80% de pirexia transitoria. Es importante reseñar que a pesar de utilizar dosis altas de prostaglandinas, no se objetivaron alteraciones de los parámetros clínicos cardiovasculares, tampoco hubo evidencia de tromboflebitis, y en cuanto a los parámetros hematológicos, sólo se describió una discreta leucocitosis transitoria, sobre todo cuando se perfundió PG E<sub>2</sub>. Para finalizar el análisis de este importante trabajo, el autor refiere dos aspectos fundamentales para el uso de las prostaglandinas intravenosas. La primera, es que los efectos secundarios son dosis-dependientes, y en segundo lugar, puntualiza que con dosis bajas (5 µgr/min) de PG E<sub>2</sub> se consigue actividad uterina efectiva

(350 U.M.) en un 50% de las pacientes; sin embargo, utilizando dosis bajas de PG F<sub>2</sub>α (50 µgr/min) sólo consiguió dinámica efectiva en un 20% de las gestantes. Por tanto, en este momento ya parece evidente la ventaja de la perfusión endovenosa de PG E<sub>2</sub> en relación a la perfusión de PG F<sub>2</sub>α.

Siguiendo la misma línea de investigación referente a dosis altas de prostaglandinas, Hillier y Embrey (199) en 1972, publican un interesante trabajo en el cual se inducen 20 gestantes en el segundo trimestre de gestación, administrando por vía intravenosa altas dosis de PG E<sub>2</sub> o PG F<sub>2</sub>α. Utilizaron en las primeras 12 horas de perfusión la misma pauta de Hendricks (198), y continuaron hasta completar las 24 horas con un ritmo variable, adecuando de forma individual la dosis para conseguir una actividad uterina efectiva con mínimos efectos secundarios. Hillier y Embrey (199) coinciden con Hendricks (198) en que al administrar altas dosis de prostaglandinas se consigue aumentar el porcentaje de éxitos, pero paralelamente se incrementa la incidencia de efectos secundarios. Además, estos autores aportan un nuevo concepto para el manejo de las prostaglandinas, ya que observan mayor incidencia de efectos secundarios cuando se mantienen las dosis máximas toleradas (establecidas en 10 µgr/min para la PG E<sub>2</sub> y en 100 µgr/min para la PG F<sub>2</sub>α) durante un largo período de tiempo; a la vez, detectan una tendencia declinatoria de la actividad uterina cuando se administran 10 µgr/min de PG E<sub>2</sub> de forma mantenida, en un intervalo de tiempo superior a cuatro horas. Esto se explica, según estos autores, por una fatiga uterina secundaria a la taquisistolia.

Dada la alta incidencia de efectos secundarios comunicados por los defensores de la administración de altas dosis prostaglandínicas, Roberts (200) en 1974 y Murray (201) en 1975, utilizan de nuevo dosis bajas, y publican los resultados obtenidos con ritmos iniciales de perfusión de 1,5 a 3 µgr/min, que incrementan progresivamente hasta un máximo de 6 µgr/min. Estos autores, a diferencia de las publicaciones de la primera etapa, utilizan bomba

de perfusión (Palmer) para la administración intravenosa de las prostaglandinas. Con esto consiguen una dosificación más correcta y exacta del fármaco, obviándose las variaciones que se producen con la administración ordinaria gota a gota (en relación a las condiciones de la vena, según los movimientos de la paciente). Tal vez por esta innovación metodológica, los resultados obtenidos por estos autores son algo más alentadores que los de la primera etapa.

Por otro lado, Brummer (202) en 1971 realizó un trabajo "in vitro" para investigar la posible interacción de la PG E<sub>2</sub> y la oxitocina en la actividad contráctil miometrial del útero gestante, para lo cual utilizó tiras miometriales obtenidas de histerectomías realizadas en gestantes del segundo trimestre y de operaciones cesáreas de gestantes a término. Este trabajo demuestra que la PG E<sub>2</sub> aumenta la sensibilidad a la oxitocina del útero gestante, tanto en estadios precoces del embarazo como a término. Este hallazgo sugiere la posibilidad de una nueva alternativa terapéutica para las inducciones del segundo trimestre de gestación, mediante la administración intravenosa conjunta de prostaglandinas y oxitocina. Con este método se esperaba poder reducir las dosis de ambos uterotónicos y por tanto los efectos secundarios. En este sentido, Naismith (203) en 1974 y Coltart (204) en 1975, comunican los resultados obtenidos con la administración intravenosa combinada de PG E<sub>2</sub> y oxitocina. Así, Naismith (203) utilizó desde el principio de la inducción una venoclisis simultánea de PG E<sub>2</sub> y de oxitocina, empleando bomba de perfusión para la administración de las prostaglandinas y simple goteo para la oxitocina. La dosis inicial de PG E<sub>2</sub> fue de 0,5 µgr/min y la máxima de 12 µgr/min; y en cuanto a la oxitocina, comenzó con 2 mU/min, doblando la dosis cada 15 minutos, hasta conseguir una dinámica efectiva para el progreso de la dilatación cervical. Con este método, Naismith consiguió pocos efectos secundarios, pero una alta tasa de fracasos que precisó evacuación quirúrgica uterina. Por otro lado, Coltart (204) comenzó las inducciones utilizando sólo PG E<sub>2</sub> intravenosa, con lo cual

pretendió sensibilizar al miometrio a la oxitocina. De este modo, inició la infusión oxitócica tras dos horas de perfusión prostaglandínica. La dosis máxima de PG E<sub>2</sub> fue de 10 µgr/min y la oxitocina se administró con un ritmo constante de 128 mU/min. Este protocolo metodológico permitió acortar en parte el intervalo inducción-expulsión, y una alta tasa de éxitos; sin embargo, los efectos secundarios fueron importantes.

Por último, con la aparición de las prostaglandinas sintéticas, se investigaron diversos análogos para conseguir un mejor uso terapéutico de las prostaglandinas, con mayor eficacia y mínimos efectos secundarios. Con respecto a esta nueva línea de investigación, Schmidt (205) en 1979, comunica la primera aplicación clínica de un análogo de la PG E<sub>2</sub>, el 16-fenoxi-W-17, 18, 19, 20 tetranor-PG E<sub>2</sub>-metilsulfonamida (sulprostone). El mismo autor en 1980 (206), realizó un trabajo para analizar la eficacia del sulprostone en las inducciones del segundo trimestre de la gestación. Los resultados indicaron que la administración intravenosa del análogo lograba una alta potencia inductora y reducía la incidencia de los efectos secundarios, con respecto a los referidos para las PG E<sub>2</sub> y PG F<sub>2</sub>α naturales. Al mismo tiempo, Walther y Gruber (207) en 1980, realizan un trabajo comparativo entre la administración intravenosa de la PG E<sub>2</sub> y la de su análogo (sulprostone). El mencionado estudio no evidenció diferencias significativas en cuanto a la eficacia de ambos fármacos; no obstante, los efectos secundarios fueron menores cuando se utilizó el análogo, a excepción del dolor subjetivo uterino, que fue mayor. Este inconveniente se debe, según estos autores, a la mayor elevación del tono basal uterino cuando se administra el sulprostone. Posteriormente, Keirse (208) en 1982, realizó un estudio comparativo entre varios métodos de inducción en el segundo trimestre de gestación. Uno de los procedimientos utilizados fue la administración intravenosa de sulprostone, y el autor comunicó un intervalo medio inducción-expulsión más largo que el referido en los estudios previos. En resumen, con respecto a la utilización intravenosa del análogo (sulprostone)

parece que existe consenso en considerarlo útil para reducir los efectos secundarios, pero presenta grandes variaciones en cuanto a las tasas de eficacia publicadas por los distintos autores, siendo, así mismo, variables las dosis que se han investigado.

Si pretendemos resumir lo expuesto hasta aquí, podemos observar que todos los trabajos realizados sobre la administración endovenosa de las prostaglandinas, pretendían, en realidad, encontrar lo que podríamos llamar la "dosis óptima". Se constata como cierto en la práctica clínica, que existe un estrecho margen entre la dosis que produce una adecuada actividad uterina y la que origina efectos secundarios adversos. Por tanto, se considera como "dosis óptima" a aquella que consigue una actividad uterina efectiva con mínimos efectos secundarios. A comienzos de los años 80, se pusieron grandes expectativas en el uso de análogos por vía endovenosa; no obstante, los resultados que se obtuvieron utilizando el sulprostone, no estuvieron a la altura de lo esperado. Todo esto, presumiblemente, ha motivado que desde 1982 hasta el momento actual, no aparezcan en la literatura referencias bibliográficas referidas a la administración de prostaglandinas por vía intravenosa, para las inducciones del segundo trimestre. De hecho, el interés de los autores se dirigió a investigar otras vías alternativas de administración prostaglandínica, con la finalidad de conseguir un método ideal de inducción, aplicable a este momento tan conflictivo de la gestación. De este modo, han surgido publicaciones que administran las prostaglandinas y sus análogos por vía intramuscular (27, 208, 209, 210, 211, 212), por vía vaginal (62, 67, 71, 213, 214), y por último, la vía intrauterina con sus vertientes, la vía extraamniótica (27, 208, 210, 213, 215), y la vía intraamniótica (27, 210, 212, 216, 217, 218, 219). Comentar, de forma pormenorizada, cada una de las vías de administración resultaría muy prolijo y se sale del contexto del presente estudio. Sin embargo, es importante reseñar que los resultados referidos por los diversos autores son contradictorios y no tan alentadores como se suponía; a excepción de la vía intraamniótica. Esta ha conseguido intervalos inducción-

expulsión cortos, con altas tasas de eficacia y relativamente pocos efectos secundarios. No obstante, requiere una técnica más sofisticada, una adecuada cantidad de líquido amniótico y por último, no se recomienda para inducciones con feto muerto intraútero, porque, al estar alterada la permeabilidad de las membranas, se produce una absorción prostaglandínica más rápida, siendo más frecuentes e intensos los efectos colaterales (218).

Al terminar este apartado, es necesario puntualizar que tras el análisis cronológico de las diversas publicaciones, referentes a la administración intravenosa de prostaglandinas en el segundo trimestre gestacional, han quedado muchas incógnitas por despejar. Esto, y la reciente aparición de un nuevo análogo de la PG E<sub>2</sub> (la dinoprostona) nos ha motivado a realizar el presente estudio, cuyo objetivo será expuesto en el siguiente apartado.

## **CAPITULO III**

### **OBJETO DEL ESTUDIO**

Posiblemente la inducción en el segundo trimestre de la gestación sea una de las situaciones clínicas que reviste más dificultad para el obstetra. Merecen mención especial aquellas inducciones que se plantean en gestaciones con oligoamnios, ya que en tal situación no es posible la instilación intraamniótica de prostanoïdes. Nosotros, en el servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital de Móstoles de Madrid, tuvimos la necesidad de plantearnos inducciones electivas en un buen número de gestantes diagnosticadas de muerte fetal intrauterina o de malformación fetal grave incompatible con la vida. Estas gestantes estaban en el segundo trimestre gestacional y presentaban la mencionada situación especial de líquido amniótico escaso o casi ausente. Para enfrentarnos con el problema, y tras revisar de forma pormenorizada la bibliografía existente al respecto, elaboramos un protocolo de inducción mediante la administración intravenosa de prostaglandinas, lo cual ha constituido la base para la realización del presente estudio.

Se ha optado por la vía endovenosa porque es un método simple y fácil para la administración prostaglandínica. Además, ofrece la enorme ventaja de poder controlar un eventual efecto adverso del prostanoïde con la simple supresión de la infusión; puesto que, las prostaglandinas administradas por vía intravenosa son rápidamente metabolizadas (el 90% en 1,5 minutos) según Samuelsson (220). Por otro lado, el análisis bibliográfico de la mencionada vía de administración evidencia la existencia de múltiples incógnitas en el momento actual. En última instancia, todos los investigadores tratan de dar respuesta al interrogante principal: ¿Cuál es el método ideal de inducción? Con el presente trabajo no se pretende tan ambicioso objetivo. Nuestro propósito ha sido evaluar en nuestra muestra la eficacia, las ventajas y los posibles inconvenientes de la administración intravenosa de prostaglandinas, procurando esclarecer algunos aspectos confusos y poco estudiados hasta la fecha.



Un primer aspecto no del todo resuelto en la bibliografía se refiere a la llamada *dosis óptima* de prostaglandinas. En este sentido, como ya se ha expuesto en el apartado II.6.2, se ha investigado la utilización de dosis bajas de prostanoides (194, 195, 196, 200, 201) y de dosis altas de los mismos (198, 199). Sin embargo, no hemos encontrado referencias bibliográficas que utilicen dosis medias. Por tanto el primer objetivo del presente estudio es, precisamente, analizar la utilidad práctica de una perfusión prostaglandínica con dosis medias.

Por otro lado, los diversos autores han ensayado diferentes pautas y ritmos de perfusión, con resultados dispares y confusos. En esta línea, nosotros hemos elaborado un protocolo de bloques de perfusión que comienza con un ritmo inicial de 2,5  $\mu\text{gr}/\text{min}$  para llegar a un ritmo máximo de 10  $\mu\text{gr}/\text{min}$ . Dicho protocolo de perfusión será expuesto de forma detallada en el siguiente capítulo del texto. El análisis de este protocolo constituye el segundo de los objetivos de nuestro estudio. En este momento, sólo es necesario puntualizar que el mencionado método de perfusión prostaglandínica presenta peculiaridades sin precedente bibliográfico. Así, nosotros establecemos la utilización de bloques de perfusión intercalados por intervalos de 30 minutos de supresión de la perfusión. La introducción de estos períodos de "descanso" en nuestro protocolo, se ha basado en las observaciones de Hillier y Embrey (199) en 1972; según las cuales, el uso prolongado de 10  $\mu\text{gr}/\text{min}$  puede originar una fatiga uterina por taquisistolia. Además, para reforzar este concepto Wikland (121) en 1982, demostró mediante estudios "in vitro" que concentraciones altas de PG E<sub>2</sub> tienen un efecto excitatorio de la actividad miometrial seguido de un período refractario de unos 15 minutos, durante el cual el músculo uterino no responde a la PG E<sub>2</sub>.

En otro orden de cosas, es también muy importante el tipo de prostaglandina utilizada. En el apartado II.3.2 hicimos referencia a un concepto fundamental, el cual ha justificado la elección de la PG E<sub>2</sub> para nuestro estudio. Así, se ha comprobado que la

concentración de receptores de PG E en el útero humano es ocho veces mayor que la concentración de receptores de PG F<sub>2</sub>α (110, 111). Esto podría explicar la observación clínica de que la PG E<sub>2</sub> es 8-10 veces más potente que la PG F<sub>2</sub>α (83, 217). Paralelamente, en el apartado II.3.3 se ha referido que cuando se utiliza la PG E<sub>2</sub> es mucho menor la discordancia del efecto prostaglandínico sobre el cuerpo e istmo uterino, en comparación con la utilización de la PG F<sub>2</sub>α. Por tanto, se ha comunicado menor índice de roturas uterinas con la PG E<sub>2</sub> que con la PG F<sub>2</sub>α (122, 217).

Más aún, a lo largo de la última década, se han investigado diversos análogos de las prostaglandinas naturales para conseguir un mejor uso terapéutico de las mismas. En este sentido, la reciente aparición de un nuevo análogo de PG E<sub>2</sub> *La Dinoprostona* nos ha permitido su empleo en las inducciones del presente estudio. La dinoprostona es, por otro lado, el único análogo de PG E<sub>2</sub> comercializado en nuestro país.

Finalmente, como ya se expuso en el apartado II.5.2, es primordial el papel de la PG E<sub>2</sub> en el proceso de maduración cervical y, por ende, decisiva en aquellas inducciones con grado máximo de inmadurez cervical. A tal respecto, son numerosas las referencias de la literatura que demuestran la utilidad de la administración intracervical de gel de PG E<sub>2</sub> en gestantes a término (221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231). De forma que, en el momento actual, la preinducción con gel de PG E<sub>2</sub> se incluye en la mayoría de los protocolos de inducción electiva de gestantes a término con cuellos desfavorables. Así mismo, se han publicado trabajos que utilizan el gel para la preparación del cérvix antes de la evacuación quirúrgica uterina durante el primer trimestre de la gestación (232, 233, 234, 235, 236, 237). Sin embargo, sólo hemos podido encontrar dos referencias bibliográficas de la administración intracervical del gel como preinducción en gestaciones del segundo trimestre (238, 239); y ninguna que combine la preinducción con la administración posterior de PG E<sub>2</sub> intravenosa. La disponibilidad de gel de dinoprostona (Prepidil-gel®) en nuestro

país, nos ha permitido desarrollar el último objetivo del presente estudio. De esta manera, pretendemos evaluar en nuestra muestra la influencia de la preinducción. Nosotros presumimos que la mencionada preinducción puede aumentar la eficacia de la utilización exclusiva de PG E<sub>2</sub> intravenosas y, así mismo, puede disminuir la incidencia de los desgarros y laceraciones cervicales descritos en las inducciones del segundo trimestre (218, 219, 240).

En resumen, el presente estudio tiene por objeto realizar una evaluación global de un método inductor aplicable al segundo trimestre gestacional. El objetivo principal presenta dos vertientes, la primera, se dirige a analizar el método de inducción mediante la administración endovenosa de un análogo de la PG E<sub>2</sub> *la dinoprostona*. La segunda, pretende evaluar los posibles beneficios de la preinducción con la administración intracervical de un gel que contiene el mismo análogo. Para la consecución de ambos objetivos se han realizado la totalidad de las inducciones objeto de estudio con la administración intravenosa del mencionado prostanoide; y hemos procedido a dividir la muestra en dos grandes series, la primera sin preinducción y la segunda con preinducción mediante aplicación intracervical de gel de dinoprostona.

## **CAPITULO IV**

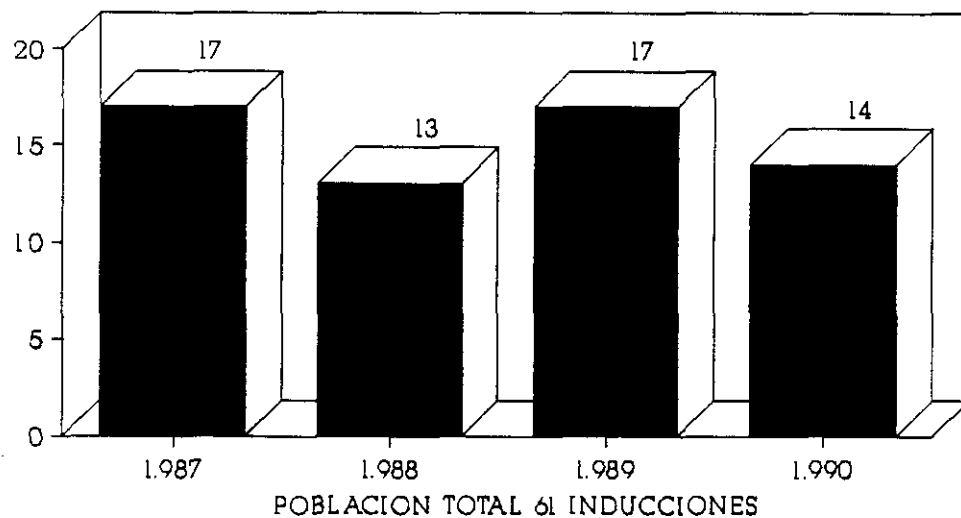
### **MATERIAL Y METODOS**

## IV.1. POBLACION Y MUESTRA

### IV. 1.1. POBLACION

La población objeto de estudio está formada por un total de 61 gestantes a las cuales se ha realizado una inducción en el segundo trimestre de la gestación, durante un período de tiempo comprendido entre febrero de 1987 y octubre de 1990. En 1987 se indujeron 17 gestantes (27,9%), en 1988 se indujeron 13 (21,3%), en 1989 se indujeron 17 (27,9%) y por último en 1990 se indujeron 14 (23,0%), según se pormenoriza en el gráfico IV.1.1.A.

**GRAFICO IV.1.1.A.  
DISTRIBUCION DE NUMERO  
DE INDUCCIONES POR AÑO**



Del total de gestantes, 32 eran primíparas (52,5%) y 29 multíparas (47,5%).

La edad media de las 61 gestantes inducidas fue de  $27,0 \pm 6,7$  años (rango entre 13 y 43 años); siendo la edad media del grupo de primíparas de  $23,9 \pm 5,6$  años (rango entre 13 y 40 años) y del grupo de multíparas de  $30,5 \pm 6,2$  años (rango entre 21 y 43 años).

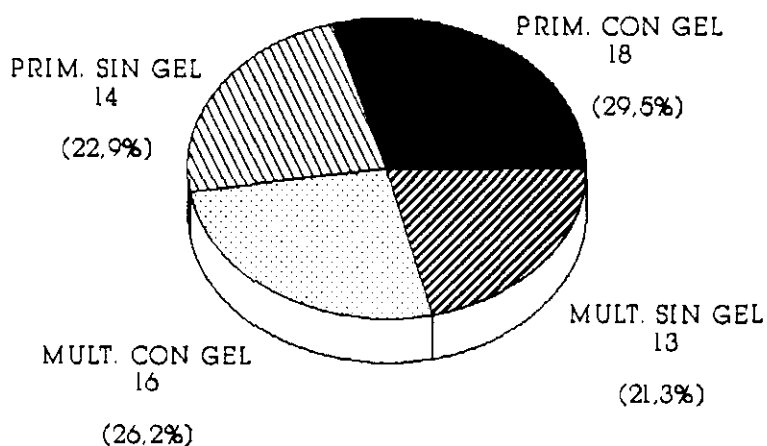
La edad gestacional media en el momento de realizar la inducción fue de  $20,3 \pm 1,3$  semanas (rango entre 17 y 22 semanas). Del total de las 32 primíparas la edad gestacional media fue de  $20,2 \pm 1,3$  semanas (rango entre 17 y 22 semanas) y del total de las 29 multíparas fue de  $20,4 \pm 1,3$  semanas (rango entre 17 y 22 semanas).

Se realizó en cada una de las inducciones una evaluación previa del grado de madurez cervical, utilizando como método de valoración el sistema de puntaje descrito por Bishop (241). Puesto que el total de las 61 inducciones se realizaron en el segundo trimestre de la gestación, todas las gestantes presentaron un grado máximo de inmadurez cervical, siendo el test de Bishop de 0 en el 100% de los casos.

De la población total de las 61 gestantes se realizó preinducción mediante aplicación intracervical de gel de PG E<sub>2</sub> en 34 pacientes (55,7%) y no se realizó preinducción en las 27 gestantes restantes (44,3%). De las 34 gestantes que fueron preinducidas 18 (29,5%) eran primíparas y 16 (26,2%) eran multíparas. De las 27 gestantes que no fueron preinducidas 14 (22,9%) eran primíparas y 13 (21,3%) eran multíparas. (Gráfico IV.1.1.B).

Como se observa en el gráfico IV.1.1.B la población del presente estudio se distribuye en 4 grupos teniendo en cuenta los parámetros paridad y preinducción. Las edades medias, así como las edades gestacionales medias de cada uno de los grupos se exponen en la tabla IV.1.1.I.

## GRAFICO IV.1.1.B.

DISTRIBUCION DE PACIENTES CON  
Y SIN PREINDUCCION. PARIDAD.

POBLACION TOTAL 61 PACIENTES

## TABLA IV.1.1.I

## EDAD MEDIA Y EDAD GESTACIONAL MEDIA DE LOS GRUPOS

	Número	Edad Media (años)	Edad Gest. Media (semanas)
Primíparas con preinducción	18 (29,5%)	25,3±4,4	20,3±1,2
Primíparas sin preinducción	14 (22,9%)	22,1±6,5	20,0±1,4
Múltiparas con preinducción	16 (26,2%)	30,4±6,5	21,0±0,9
Múltiparas sin preinducción	13 (21,3%)	30,6±6,0	19,6±1,3
<b>TOTAL</b>	<b>61 (100%)</b>	<b>27,0±6,7</b>	<b>20,3±1,3</b>

#### IV.1.2. DEFINICION DE MUESTRA. INDICACIONES DE INDUCCION.

Las inducciones del presente estudio fueron realizadas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital General de Móstoles de Madrid, dirigido por el Dr. Cerrolaza Asenjo.

La muestra del estudio quedó constituida por un total de 61 gestantes diagnosticadas de muerte fetal intrauterina o malformación fetal grave incompatible con la vida, durante el segundo trimestre de la gestación.

La procedencia de la mayoría de las pacientes extralimitaba nuestro área de salud, rebasando incluso los límites de demarcación de la Comunidad Autónoma de Madrid, siendo remitidas desde centros hospitalarios de distintos puntos geográficos de España. Así, de las 61 inducciones realizadas sólo nueve pertenecían a nuestra área sanitaria, lo que representa el 14,7% del total de la muestra. Las 52 inducciones restantes (85,3%) pertenecían a diversas Comunidades Autonómicas del país.

Las indicaciones por las que se realizaron la totalidad de las inducciones fueron, como ya se ha referido anteriormente, la confirmación de muerte fetal intraútero o el diagnóstico de malformaciones fetales definidas, universalmente en el momento actual, como "incompatibles con la vida"; sin posibilidad alguna de tratamiento intra o extrauterino, que asegure su supervivencia.

Tanto en las gestantes procedentes de nuestra área de salud como en las que nos fueron remitidas, se realizó una detallada historia clínica con cuidadosa y pormenorizada anamnesis, exploración obstétrica completa, y un detallado estudio ecográfico para asegurar el diagnóstico que indicaba la inducción, así como para precisar la edad gestacional. Todas las gestantes fueron evaluadas ecográficamente al menos en dos ocasiones y por dos



especialistas diferentes como mínimo. El estudio necrópsico posterior de los fetos confirmó el diagnóstico en el 100% de los casos.

Del total de las indicaciones de inducción la mayor parte correspondieron a fetos afectados de síndrome de Potter, que sumaron 28 casos, lo que representa un 46,0% del total de indicaciones. El resto se distribuyeron en 16 casos de anencefalia fetal (26,2%), 5 fetos con síndrome de Prune-Belly (8,1%), 5 fetos muertos (8,1%), 4 fetos con hidrops fetal no inmune grave antes de la 22 semana de gestación (6,6%) y por último, 3 fetos polimalformados (5,0%). La distribución de las distintas indicaciones de inducción queda reflejada en el gráfico IV.1.1.C.

De las nueve inducciones realizadas en gestantes de nues área de salud, una se indicó por el diagnóstico ecográfico de hidrops fetal no inmune grave en la semana 21 de gestación; el estudio necrópsico posterior del feto reveló como patología asociada al hidrops fetal una hipoplasia marcada de las cavidades cardíacas, con hipoplasia pulmonar bilateral severa. Otras tres inducciones se realizaron al comprobarse la muerte fetal intrauterina. Pudiéndose constatar en dos casos una rotura prematura de membranas y un oligoamnios severo de una a dos semanas de evolución antes de sobrevenir la muerte fetal; tiempo durante el cual las gestantes permanecieron ingresadas en nuestro servicio, sin evidenciarse signo alguno de infección en los controles clínicos y analíticos maternos.

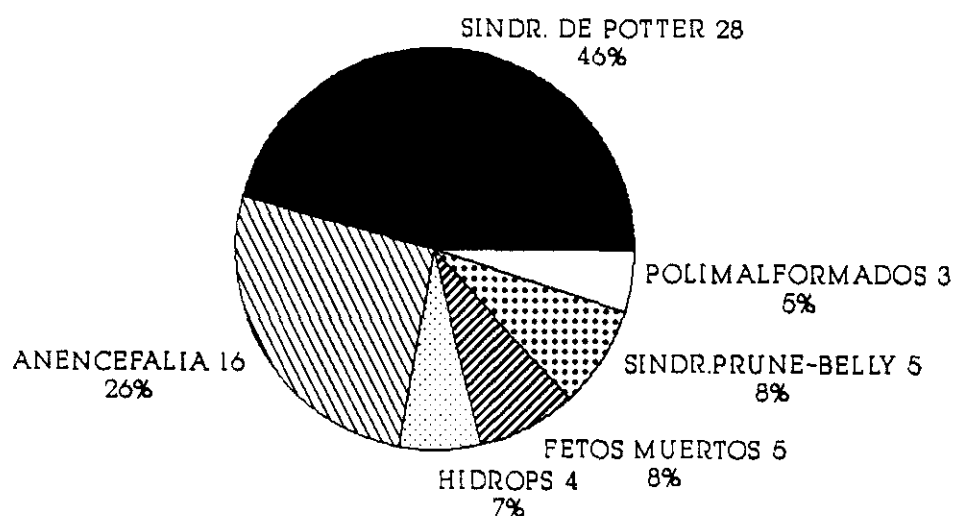
El estudio necrópsico no evidenció malformaciones fetales en ninguno de los casos, sólo informó de signos de corioamnionitis en un caso y de cordón umbilical con arteria única en otro de los casos.

Tres indicaciones más, pertenecientes al área, se realizaron en gestantes que fueron diagnosticadas de anencefalia fetal en las semanas gestacionales 17, 18 y 19 respectivamente.

Por último, se realizaron otras dos inducciones en una misma paciente de nuestra área sanitaria, que desafortunadamente fue diagnosticada de síndrome de Potter en dos

gestaciones sucesivas con intervalo de un año entre ellas, practicándose las inducciones en las semanas gestacionales 21 y 22 respectivamente. Las necropsias fetales posteriores confirmaron los diagnósticos. Se aconsejó a los progenitores la realización de un estudio genético, pero no disponemos de los resultados en el momento actual. Tampoco hemos podido identificar posibles factores exógenos lesivos para el embrión, que pudieran actuar en la época en la que tiene lugar la diferenciación renal (4<sup>a</sup> - 6<sup>a</sup> semana).

#### GRAFICO IV.I.I.C. INDICACIONES DE INDUCCION



Respecto a los fetos polimalformados, uno de ellos presentaba un mielomeningocele lumbosacro con raquisquis posterior de la región lumbar distal, defecto de cierre de pared abdominal anterior con extrofia del contenido visceral abdominal (hígado, bazo, estómago e

intestinos), extrofia vesical, hipoplasia pulmonar severa, pies zambos verdaderos y cordón umbilical con arteria única. El segundo, presentaba hidrocefalia grave con mínimo parénquima cerebral, agenesia del hemidiafragma izquierdo con herniación en cavidad torácica del lóbulo hepático izquierdo, estómago y bazo, hipoplasia severa del pulmón izquierdo por compresión mecánica de las vísceras herniadas y pie zambo izquierdo. El último de los polimalformados, se trató de un feto con defecto de formación de pared abdominal antero-lateral izquierda con herniación hepática y gastrointestinal, dextrocardia, agenesia renal unilateral, dilatación vesical, hipoplasia pulmonar bilateral severa, focomelia (miembro inferior derecho marcadamente acortado) y polidactilia del pie correspondiente, el pie izquierdo constituido por dos prolongaciones simétricas de aproximadamente 1 cm de longitud, sin diferenciación de estructuras digitales; así mismo presentaba el feto una mandíbula inferior hipoplásica.

En 3 de las 29 multíparas del estudio se registró el antecedente de una gestación previa con feto afecto de alguna malformación grave, lo que representa un porcentaje de recurrencia de un 10,3% en el total de multíparas inducidas. Una de las pacientes, como ya se ha referido previamente, presentó en dos gestaciones sucesivas la misma malformación fetal (Síndrome de Potter). Las otras dos multíparas con antecedente de malformación fetal no aportaron informe médico que especificara el tipo de anomalía fetal. Una de ellas, refería solamente el parto inducido de un feto muerto en el octavo mes de gestación y que, según le informaron en su momento, era portador de importantes malformaciones externas; aunque no se realizó estudio necrópsico. La otra gestante, refirió el parto espontáneo a término de un feto con múltiples anomalías, que falleció dentro de las primeras 24 horas de vida extrauterina.

Para seleccionar la muestra del presente estudio, una vez confirmado el diagnóstico de inviabilidad fetal, todos los casos fueron evaluados por una comisión hospitalaria creada

para tal fin. Después de ser aprobado cada caso, de forma individual, y siendo por tanto aceptado para la inducción, se procedió a una segunda entrevista con las gestantes y sus parejas respectivas, en la que se les informó de las condiciones técnicas del proceso de inducción al que iban a ser sometidas; así como de los posibles riesgos inherentes al método. Todas las gestantes aceptaron voluntariamente, firmando por escrito la autorización para ser inducidas.

En el protocolo del servicio se estableció, que tanto en el día previo como en el posterior a la inducción, las gestantes fueran también evaluadas por una psicóloga del departamento de salud mental de nuestra área sanitaria. Dicho proceder tenía la finalidad de prestar apoyo psicológico a estas pacientes; así como establecer, de forma paralela, la posible necesidad de seguimiento posterior de las mismas en algunos casos.

En nuestro servicio hemos elaborado dos protocolos metodológicos diferentes para realizar las inducciones que, por los motivos ya referidos, deben ser realizados durante el segundo trimestre gestacional. El primer método se basa en la instilación intraamniótica de PG E<sub>2</sub>, pero para la elección del mismo se requiere la existencia de un volumen adecuado de líquido amniótico en el momento de realizar la inducción. Todas las gestantes que presentaron oligoamnios marcado o líquido amniótico disminuido fueron excluidas del protocolo de instilación intraamniótica y se indujeron mediante el segundo método, que consiste en la administración intravenosa de PG E<sub>2</sub>, quedando así constituida de forma definitiva la muestra objeto del presente estudio. Así, del total de las 61 gestantes inducidas mediante la administración intravenosa de PG E<sub>2</sub>, 40 de ellas (65,6%) presentaron oligoamnios marcado y en las 21 restantes (34,4%) se objetivó una disminución considerable del líquido amniótico, que hizo presumir importantes dificultades técnicas para la instilación intraamniótica de las prostaglandinas.

## IV.2. METODOLOGIA

### IV.2.1. DEFINICION DEL METODO

El método utilizado en el presente estudio ha consistido en la aplicación de un protocolo inductor para gestaciones del segundo trimestre, que consiste en la administración intravenosa de un análogo de la PG E<sub>2</sub> *La Dinoprostona*, con y sin la aplicación conjunta intracervical de un gel prostaglandínico del mismo análogo.

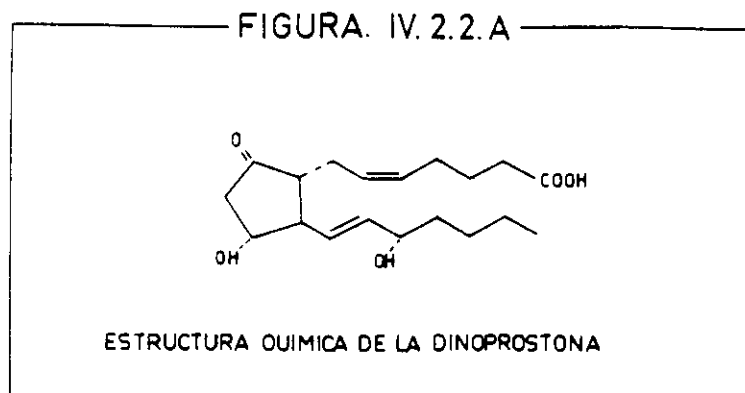
### IV.2.2. CARACTERISTICAS DEL ANALOGO DE PG E<sub>2</sub> UTILIZADO EN EL ESTUDIO

Tanto para la administración intravenosa como para la preinducción se ha utilizado la *DINOPROSTONA*, que es un análogo de la PG E<sub>2</sub>; siendo el único comercializado en España en el momento actual.

La Dinoprostona es un polvo blanco cristalino, su punto de fusión varía de 64º a 71ºC, es soluble en etanol y en menor grado en agua. la fórmula empírica de la dinoprostona es C<sub>20</sub> H<sub>32</sub> O<sub>5</sub>, y su fórmula desarrollada: ácido 7[3α-Hidroxi-2β'-(3 Hidroxi-Trans-1-octenil) 5 oxo ciclo-pentil] 5 heptenoico. (Su estructura química queda representada en la figura IV.2.2.A).

La Dinoprostona está aprobada por el registro sanitario del Ministerio de Sanidad español, perteneciendo al grupo terapéutico de los inductores del parto.

El gel de PG E<sub>2</sub> empleado para la preinducción contiene 0,5 mgr de *Dinoprostona* vehiculizados en 2,5 mgr de gel de triacetina. (Prepidil-gel®-Upjohn).



La prostaglandina  $E_2$  empleada para la perfusión intravenosa es una solución estéril presentada en ampollas de 0,5 ml, que contienen 5 mgr de *Dinoprostona* solubilizadas en 0,5 ml de alcohol deshidratado. (Prostaglandina  $E_2$ ®. Upjohn. 10 mgr/ml).

Ninguna de las pacientes del estudio presentaba contraindicaciones absolutas para el uso de las prostaglandinas, tales como hipersensibilidad conocida al fármaco, historia de asma bronquial, glaucoma o epilepsia, patología renal o hepática grave, enfermedad cardiovascular grave; tampoco se utilizó en gestantes con cirugía uterina previa.

#### IV.2.3. METODOLOGIA DE LA APLICACION DEL GEL DE PG E<sub>2</sub>. PREINDUCCION

Como ya se ha referido, se realizó preinducción mediante aplicación intracervical de gel de PG E<sub>2</sub> en 34 pacientes, lo que supone un 55,7% del total de gestantes inducidas. El protocolo elaborado para la preinducción fue el siguiente:

Primero.- A las 10 h. del día previo a la inducción se procedía a la primera aplicación del gel. En primer lugar se realizaba una exploración bimanual para poder evaluar el test de Bishop, así como la longitud aproximada del cuello que es necesario para una correcta inserción del preparado. Tras especuloscopia y cuidadosa asepsia vaginal, se comenzaba a insertar la cánula intracervical de la jeringa que contenía el gel hasta situar el extremo de la misma cerca del orificio cervical interno. Después se impulsaba el gel de la jeringa a medida que se iba retirando la cánula lentamente del canal cervical. Cuando en el proceso de retirada se objetivaba reflujo del gel a través del OCE, se profundizaba un poco más en el canal endocervical hasta conseguir la correcta administración intracervical del preparado.

Dadas las condiciones de inmadurez cervical, observamos en un alto porcentaje de pacientes (63%) un mínimo reflujo del gel a vagina, aunque la técnica de aplicación fue correcta en el 100% de los casos. En ninguna paciente se administró el gel en el espacio extraamniótico, porque en tal caso se alteraría la metodología del estudio y para evitar el riesgo de hipertonía.

Tras la primera aplicación del gel la paciente retornaba a su habitación, permaneciendo en reposo absoluto durante las tres primeras horas que seguían al proceso.

Segundo.- La segunda aplicación del gel se realizaba a las 16 h. del mismo día, es decir, seis horas después de la primera aplicación y siguiendo la misma metodología que en el caso anterior.

En resumen, el proceso de preinducción elaborado por nosotros consistió en aplicar intracervicalmente y por dos veces consecutivas 0,5 mgr de *dinoprostona* (prepidil-gel®), con un intervalo de 6 horas entre ambas aplicaciones. Todo el proceso de preinducción se realizó en las 24 horas previas al día previsto para la inducción. No se registraron incidencias significativas durante la preinducción. La mayoría de las pacientes sólo referían discretas molestias lumbares durante la primera hora que seguía a la aplicación del gel.



#### IV.2.4. METODOLOGIA DE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE LA PG E<sub>2</sub>. PROTOCOLO RITMO DE PERFUSION

Antes de proceder a la inducción propiamente dicha, mediante la administración intravenosa de PG E<sub>2</sub>, se realizó a cada una de las pacientes una nueva exploración vaginal, con la finalidad de evaluar el grado de madurez cervical y la posible progresión del test de Bishop en el grupo de gestantes preinducidas.

El proceso de inducción se realizó en la totalidad de las pacientes bajo anestesia epidural. En este sentido, fue decisiva la colaboración del Servicio de Anestesia y Reanimación de nuestro centro hospitalario, a cuyo cargo estuvo este importante aspecto de cualquier inducción y, de forma especial, en las realizadas durante el segundo trimestre de la gestación, en base a dos aspectos fundamentales: en primer lugar por el trauma psicológico de este tipo de gestantes, portadoras de fetos muertos o malformados sin posibilidad alguna de supervivencia y en segundo lugar, por la dificultad consabida de las inducciones electivas durante la segunda etapa gestacional, que cualquier obstetra define como especialmente tediosas.

La preparación de la solución diluida utilizada para la perfusión se realizó a partir de Prostaglandina E<sub>2</sub><sup>®</sup>. Upjohn 10 mgr/ml, extrayendo el contenido de una ampolla que contiene 5 miligramos de "Dinoprostona", que con técnica aséptica se añadía a 500 ml de solución dextrosa al 5%. La concentración final era de 10 microgramos de Dinoprostona por cada mililitro de solución. La preparación obtenida se agitaba para asegurar la uniformidad de la solución.

La solución prostaglandínica se administró por vía intravenosa, utilizando una bomba automática de perfusión modelo Abbot Lifecare pump-4. Su empleo permitió la dosificación

exacta deseada y el mantenimiento de determinadas velocidades de perfusión, que constituyen la base del protocolo del presente estudio.

Un aspecto importante de la metodología de la perfusión prostaglandínica de nuestro estudio fue que se utilizó una vía central, mediante la colocación de un "Drum", y sólo en 6 pacientes, por problemas técnicos puntuales, se administraron los prostanoïdes a través de una vía venosa periférica del miembro superior. Las ventajas de la administración —"vía central"— de las prostaglandinas serán analizadas en los apartados del texto relativos a resultados y discusión.

La perfusión comenzaba con una velocidad de infusión de 2,5 microgramos/minuto, que se mantenía durante 30 minutos; lo que supone, una dosis total de prostaglandina recibida de 75 microgramos durante los primeros 30 minutos. El inicio de la perfusión con dosis prostaglandínicas bajas nos permitía evaluar la tolerancia de la paciente a los prostanoïdes; evitándose, de esta forma, riesgos innecesarios ante una hipotética hipersensibilidad individual de la paciente a estos agentes uterotónicos.

Transcurridos los referidos primeros 30 minutos, se elevaba el ritmo de perfusión a 5 microgramos/minuto durante 60 minutos, lo que sumaría una dosis total de prostaglandina recibida de 300 microgramos en este intervalo. Posteriormente y a continuación, el ritmo se fijaba en 7,5 microgramos/minuto durante los siguientes 240 minutos, lo que equivale a un total de 1.800 microgramos. Por último, se elevaba el ritmo de perfusión a 10 microgramos/minuto durante otros 120 minutos, lo que representaba una dosis total de 1.200 microgramos durante ese intervalo de tiempo. Así quedaba finalizado lo que nosotros convinimos en denominar *primer bloque de perfusión*.

Tras el primer bloque de perfusión se suspendía la venoclisis prostaglandínica durante 30 minutos.

Concluido el período de supresión prostaglandínica se reanudaba un segundo bloque de perfusión, con las mismas características descritas en el primero.

Se protocolizó así mismo, la obligatoriedad de realizar una exploración vaginal tras la finalización de cada bloque de perfusión, para evaluar la repercusión de la venoclisis prostaglandínica en el progreso de la dilatación cervical.

En resumen, hemos establecido un protocolo de bloques de perfusión con intervalos de descanso entre ellas. Sin embargo, es necesario especificar una pequeña salvedad del protocolo descrito. De forma que en determinados casos y tras finalizar los 120 minutos con el ritmo de perfusión máxima (10 microgramos/minuto), si la dilatación cervical había superado la primera mitad de la dilatación, nosotros continuabamos con el ritmo máximo durante otras dos horas más; salvo que se objetivara hiperdinamia o hipodinamia secundaria. En 10 pacientes, lo que supone un 11,4% del total de gestantes inducidas, se prolongó la perfusión con el ritmo máximo de 10 microgramos/minuto durante un tiempo superior a las dos horas convencionales, que se establecen en el bloque de perfusión del protocolo modelo. Nueve de las diez pacientes referidas alcanzaron la dilatación completa en un intervalo de tiempo inferior a cuatro horas, durante las cuales se mantuvo la máxima perfusión prostaglandínica sin que se registraran durante ese período alteraciones de la dinámica uterina, ni aumentos significativos de los efectos secundarios. Sólo en una gestante, y tras prolongarse más allá de tres horas la máxima perfusión prostaglandínica, se constató clínicamente una hipodinamia secundaria; quedando estancada la dilatación, por lo que se suspendió la venoclisis durante 30 minutos tras los cuales se reanudó otro bloque de perfusión.

El protocolo modelo de perfusión prostaglandínica utilizado en el presente estudio queda representado en el esquema IV.2.4.A.

El control de la dinámica uterina lo realizamos mediante simple palpación abdominal y por la información referida por las propias gestantes, la cual era registrada por el equipo de enfermería. En un primer momento se intentó controlar mediante tocografía externa, procedimiento que abandonamos, ya que tal método de control no reflejaba la intensidad ni la frecuencia de las contracciones uterinas dada la temprana edad gestacional de las inducciones de nuestro estudio. Otros procedimientos de control de la actividad uterina (insercción transcervical de un catéter al espacio extra o intraamniótico) nos parecieron demasiado invasivos; y además, su empleo puede revestir ciertas dificultades técnicas en el segundo trimestre de la gestación.

**ESQUEMA IV.2.A.**  
**PROTOCOLO DE BLOQUES DE PERFUSION PROSTAGLANDINICA**

	TIEMPO (min)	RITMO ( $\mu\text{gr}/\text{min}$ )	DOSIS TOTAL ( $\mu\text{gr}$ )
1er BLOQUE  DE  PERFUSION	30	2,5	75
	60	5	300
	240	7,5	1.800
	120	10	1.200
	450'	TOTAL	3.375 $\mu\text{gr}$
SUPRESION DE PERFUSION	30'	0	0
2º BLOQUE  DE  PERFUSION	30	2,5	75
	60	5	300
	240	7,5	1.800
	120	10	1.200
	450'	TOTAL	3.375 $\mu\text{gr}$
SUPRESION DE PERFUSION	30'	0	0

#### IV.2.5. METODOLOGIA DEL CONTROL Y SEGUIMIENTO DEL PROCESO DE INDUCCION

La totalidad de las inducciones se realizaron en la Unidad de Reanimación del Servicio de Obstetricia y Ginecología, bajo nuestra supervisión y la del Servicio de Anestesia. Ha sido también fundamental la labor desempeñada por los ATS de la Unidad, especialmente entrenados para el control y seguimiento de estas pacientes.

A las 8 h. del día previsto, la gestante era trasladada a la Unidad de Reanimación donde permanecía hasta la finalización de todo el proceso.

Como primera medida manteníamos una charla con la paciente, en la que se completaba la información recibida previamente, se respondía a las posibles dudas y se explicaban los pasos que se seguirían a continuación. Pretendíamos evitar con ello el miedo que pudiera surgir en la gestante, derivado de su propia situación y del medio hostil que supone en sí misma una unidad de vigilancia intensiva.

Se iniciaba el proceso mediante la canalización de dos vías de perfusión intravenosa, una periférica y otra central. En el presente estudio se ha utilizado la vía central no sólo para el control de la PVC, sino también para la administración de las prostaglandinas.

Se realizaba sondaje vesical sistemático para el control horario de la diuresis.

Era preceptiva la monitorización para vigilancia electrocardiográfica constante, así como el establecimiento de un control horario de la tensión arterial, pulso y temperatura.

El personal de enfermería registraba de forma pormenorizada las constantes vitales, la PVC, los efectos secundarios de las prostaglandinas (nauseas, vómitos, diarrea) evaluando en cruces su intensidad y especificando cualquier incidencia. De igual forma quedaba registrado el momento en el que se realizaban los controles analíticos según el protocolo

establecido y la indicación de cualquier tipo de medicación prescrita por el obstetra o el anestesista.

El equipo de enfermería se encargaba también de instaurar la "premedicación antiemética", que nosotros protocolizamos con la finalidad de minimizar este tipo de efecto secundario de las prostaglandinas.

La premedicación referida se realizó con Metoclopramida en venoclisis (20 mgr en 500 cc de suero glucosado al 5%), comenzando con dosis profilácticas 30 minutos antes de iniciarse la administración de la PG E<sub>2</sub> i.v., y continuando con pauta dosis-respuesta según la sintomatología de la paciente.

Un aspecto importante en el proceso de inducción fue la utilización sistemática de anestesia epidural en todas las gestantes del estudio. Este apartado dependía exclusivamente del Servicio de Anestesia, que se encargaba al comenzar la inducción de colocar un catéter para realizar analgesia epidural continua, utilizando fundamentalmente un potente analgésico (cloruro mórfico) y un anestésico local (Bupivacaina). La potente y prolongada acción analgésica de la morfina, así como la escasez de efectos secundarios, permite la obtención de buenos resultados mediante la utilización de bajas dosis de cloruro mórfico suplementadas con pequeñas dosis de un potente anestésico local, la bupivacaina.

Tanto el intervalo de la inducción como el legrado sistemático posterior se realizaron bajo anestesia epidural. Las pacientes refirieron en el 100% de los casos una magnífica tolerancia a ambos procesos. El legrado se realizó en la totalidad de las inducciones sin molestias apreciables, mediante la administración de una dosis única de bupivacaina (3 cc de bupivacaina al 0,25% + 3 cc de bupivacaina al 0,50%) a través del catéter epidural, veinte minutos antes de su realización.

Durante el período de inducción realizamos tactos vaginales periódicos para controlar la progresión de la dilatación, siendo obligados al comienzo del proceso y al finalizar cada bloque de perfusión prostaglandínica.

Una vez concluida la expulsión fetal, se esperaba durante 60 minutos al alumbramiento espontáneo. Transcurrido este tiempo, aunque se hubiera producido el alumbramiento y a pesar de que los anejos ovulares parecieron íntegros, procedíamos a realizar de forma sistemática un legrado cuidadoso bajo anestesia epidural.

En la realización del legrado utilizamos pinzas de anillo para la tracción cervical y cucharillas grande y mediana de Recamier para el curetaje. Así mismo se realizaba una inspección exhaustiva del cuello uterino y de la vagina. No se objetivó ningún caso de laceración cérvico-vaginal.

El legrado se realizaba bajo venoclisis oxiótica, que se mantenía durante las seis horas que seguían a la intervención. Se utilizaron dosis altas de oxitocina (20 UI en 500 cc de dextrosa al 5%). No utilizamos de forma sistemática otros uterotónicos del tipo de la metilergometrina o de la PG  $F_2\alpha$ , salvo cuando el sangrado uterino superaba lo habitual en estos casos.

Al día siguiente de la inducción se practicaba un control ecográfico sistemático para descartar la presencia de restos intracavitarios, en cuyo caso se indicaba la realización de un segundo legrado.



En el momento de ser dadas de alta, todas las pacientes quedaban citadas para una revisión en la consulta externa del hospital. Se recomendó a la totalidad de las parejas acudir a un centro especializado para la valoración del caso y la obtención de un adecuado consejo genético.

#### IV.2.6. PROTOCOLO DE ANALITICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Durante el día previo a la inducción se realizaba a cada paciente un control analítico consistente en: serie roja completa, fórmula y recuento leucocitario, nivel de nitrógeno ureico plasmático, bioquímica general (GOT, GPT, creatinina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, ácido úrico, glucosa, proteínas totales), ionograma y estudio de coagulación (recuento plaquetario, tiempo de coagulación, tiempo de protrombina, actividad parcial de tromboplastina, fibrinógeno y PDF). Así mismo se realizaba a todas las pacientes un electrocardiograma y radiografías (PA y lateral) de tórax, siendo evaluada cada gestante por el servicio de anestesia, que en determinadas ocasiones ampliaba el protocolo descrito si el caso lo requería.

Durante la inducción se protocolizaron nuevos controles analíticos (hemograma completo, ionograma, estudio de coagulación y bioquímica en determinados casos), el primero se realizaba una hora después del comienzo de la inducción, repitiéndose a intervalos de seis horas. Se hicieron nuevas determinaciones analíticas dos horas después del legrado y a las 24 horas postinducción.

### IV.3. ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico ha sido realizado en el ordenador central del Centro Nacional de Epidemiología, utilizando un programa SPSS-PLUS.

Se ha utilizado un programa dBASE-III como base de datos.

Se ha realizado un primer análisis descriptivo de la muestra en base a 55 variables para cada inducción, y un segundo análisis comparativo de las series. En función de las variables "paridad" y "preinducción" la muestra ha quedado dividida para su comparación en los siguientes ocho grupos:

- 1.- Primíparas (n = 32)
- 2.- Multíparas (n = 29)
- 3.- Primíparas en las que se realizó preinducción con gel (n = 18)
- 4.- Multíparas en las que se realizó preinducción con gel (n = 16)
- 5.- Primíparas en las que no se realizó preinducción con gel (n = 14)
- 6.- Multíparas en las que no se realizó preinducción con gel (n = 13)
- 7.- Gestantes (primíparas y multíparas) en las que se realizó preinducción con gel (n = 34)
- 8.- Gestantes (primíparas y multíparas) en las que no se realizó preinducción con gel (n = 27)

El análisis descriptivo obtuvo la media, la moda, la kurtosis, el error standard, la mediana, el rango y la varianza de cada grupo.

El análisis comparativo se realizó mediante el procedimiento T-TEST del sistema SPSS-PLUS.

El procedimiento T-TEST permite efectuar las pruebas de comparación de las medias y varianzas de dos grupos independientes. La hipótesis de igualdad de las dos poblaciones se

verificó con la prueba F basada en la ley de Snedecor. La hipótesis de igualdad de medias de las dos poblaciones se verificó con la prueba t basada en la ley de Student-Fisher. Ambas pruebas suponen que en la población la variable sigue una ley normal. Además la prueba t supone que los dos grupos proceden de poblaciones con igual varianza. Por esta razón la varianza de la población se estimó a partir del conjunto de las varianzas de los dos grupos (POOLED VARIANCE ESTIMATE), y en este caso se efectuó con un número de grados de libertad igual al denominador de dicha varianza ( $gl = n_1 + n_2 - 2$ ).

Cuando las poblaciones tenían diferente varianza, se calculó el cociente t a partir de las varianzas  $S^2_1$  y  $S^2_2$ , como si se tratara de la prueba Z para muestras grandes (SEPARATE VARIANCE ESTIMATE) y se utilizó un valor corregido para el número de grados de libertad.

Dado que el análisis comparativo se ha llevado a cabo para cotejar caracteres cuantitativos, se ha utilizado un test de comparación de medias (T-TEST del sistema SPSS-PLUS), cuyos resultados se expresan siempre con una probabilidad de error "p". Así, cuando en un resultado decimos que la "p es menor de 0,05", significa que la probabilidad de error de la prueba es menor del 0,05 por uno, o lo que es lo mismo, de menos del 5 por ciento.

El análisis estadístico ha sido efectuado en su totalidad por la Dra. M<sup>a</sup> Jesús Barrado Lanzarote.

## **CAPITULO V**

## **RESULTADOS**

## **V.1. RESULTADOS DEL ANALISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DEL PROCESO DE PREINDUCCION**

### **V.1.1. PROGRESION DEL TEST DE BISHOP EN LAS PACIENTES CON PREINDUCCION**

Como ya se ha referido en el apartado IV.2.3 el proceso de preinducción se realizó en las 24 horas previas al día previsto para la inducción propiamente dicha. La preinducción consistió en la administración intracervical de 1 mgr de gel de PG E<sub>2</sub>, fraccionándose la dosis total en dos aplicaciones de 0,5 mgr cada una, con un intervalo entre ambas de 6 horas. Se realizó preinducción en un total de 34 pacientes, lo que supone un 55,7% del total de gestantes inducidas. Del total de pacientes preinducidas 18 eran primíparas (52,9% del grupo con preinducción) y 16 eran multíparas (47,1% del grupo con preinducción).

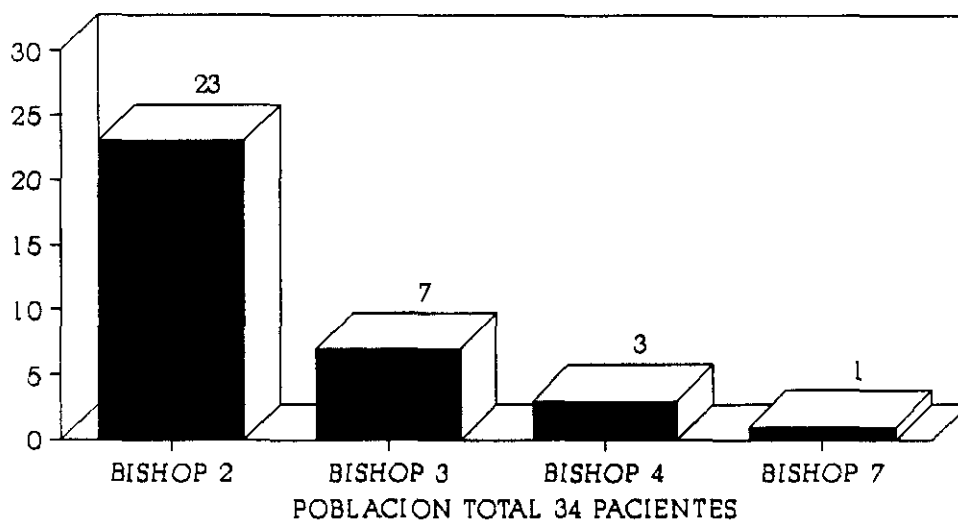
Todas las gestantes que fueron preinducidas presentaban un test de Bishop de 0 antes de comenzar el proceso, es decir, mostraban en su totalidad un grado máximo de inmadurez cervical.

La evaluación del test de Bishop transcurridas las 24 horas del proceso de preinducción mostró para el conjunto de las 34 pacientes una progresión de  $2,5 \pm 1,0$  respecto al puntaje nulo inicial (rango entre 2 y 7). El máximo puntaje alcanzado por 1 paciente (2,9%) fue de 7, situándose la mayoría de las progresiones en un puntaje de 2, lo que sucedió en 23 pacientes (67,6%), otras 7 pacientes (20,6%) alcanzaron un puntaje máximo de 3, y por último las 3 pacientes restantes (8,8%) presentaron un puntaje máximo de 4 (tabla V.1.1.I y gráfico V.1.1.A).

**TABLA V.1.1.I**  
**PROGRESION DEL TEST DE BISHOP EN LAS PACIENTES CON**  
**PREINDUCCION**

		Nº DE PACIENTES	PORCENTAJE	P. ACUMULADO
BISHOP	2	23	67,6%	67,6%
BISHOP	3	7	20,6%	88,2%
BISHOP	4	3	8,8%	97,1%
BISHOP	7	1	2,9%	100,0%
<b>TOTAL</b>		<b>34</b>	<b>100%</b>	<b>100,0%</b>

**GRAFICO V.1.1.A.**  
**PROGRESION DEL BISHOP**  
**TRAS PREINDUCCION**



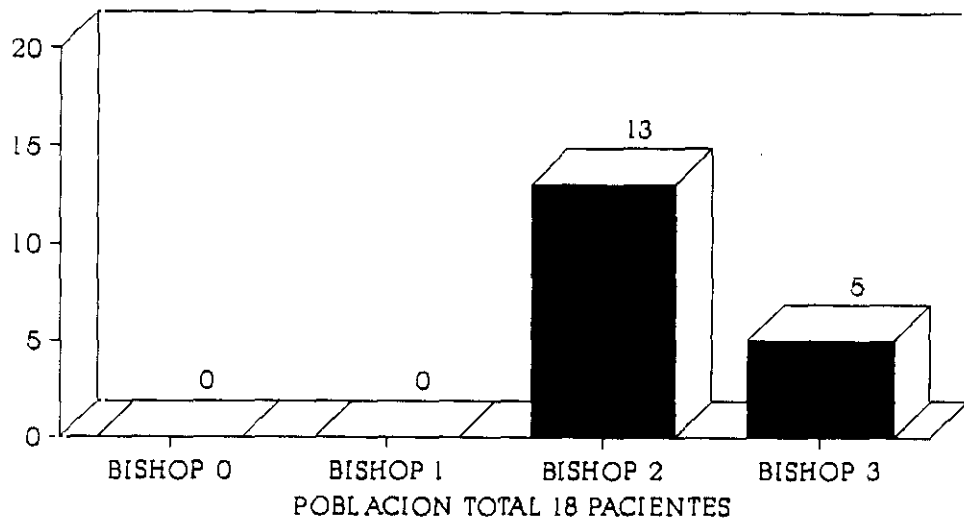
La progresión del test de Bishop tras la preinducción en las 18 primíparas fue de  $2,2 \pm 0,4$  (rango entre 2 y 3). En el total de primíparas preinducidas la mayor parte de las progresiones se establecieron en un puntaje de 2, lo que aconteció en 13 pacientes (72,2%), y en las 5 primíparas restantes (27,8%) el puntaje máximo alcanzado fue de 3 (tabla V.1.1.II y gráfico V.1.1.B).

**TABLA V.1.1.II**  
**PROGRESION DEL TEST DE BISHOP EN PRIMIPARAS CON**  
**PREINDUCCION**

		Nº DE PACIENTES	PORCENTAJE	P. ACUMULADO
BISHOP	0	0	0,0%	0,0%
BISHOP	1	0	0,0%	0,0%
BISHOP	2	13	72,2%	72,2%
BISHOP	3	5	27,8%	100,0%
<b>TOTAL</b>		18	100%	100,0%



**GRAFICO V.1.1.B.  
PROGRESION DEL BISHOP EN  
PRIMIPARAS CON PREINDUCCION**

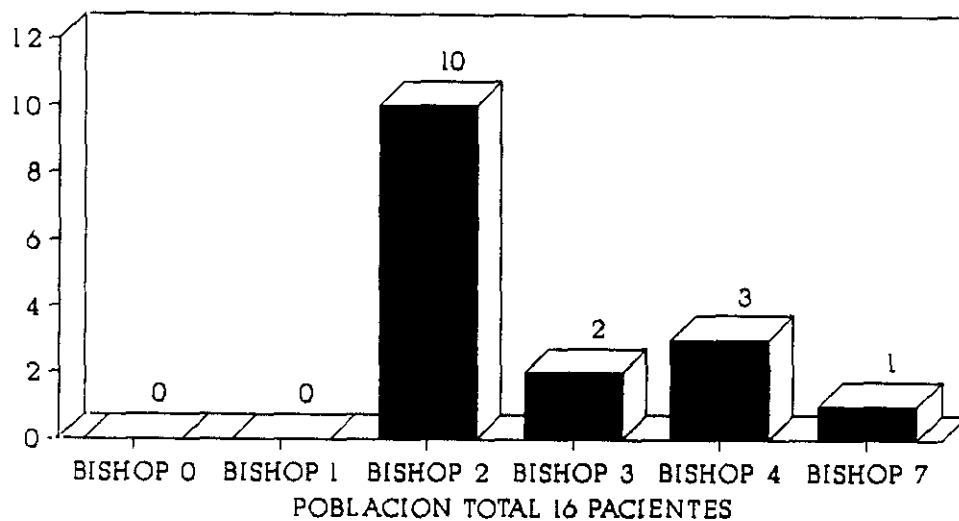


En el grupo de las 16 multíparas con preinducción la progresión del test de Bishop fue de  $2,8 \pm 1,3$  (rango entre 2 y 7). La mayor parte de las progresiones se situaron en un puntaje de 2, lo que sucedió en 10 pacientes (62,5%). En 2 pacientes (12,5%) se alcanzó un puntaje máximo de 3, otras 3 pacientes (18,8%) alcanzaron un puntaje máximo de 4, y por último, la paciente restante (6,3%) alcanzó un puntaje máximo de 7 (tabla V.1.1.III y gráfico V.1.1.C).

**TABLA V.1.1.III**  
**PROGRESION DEL TEST DE BISHOP EN MULTIPARAS CON**  
**PREINDUCCION**

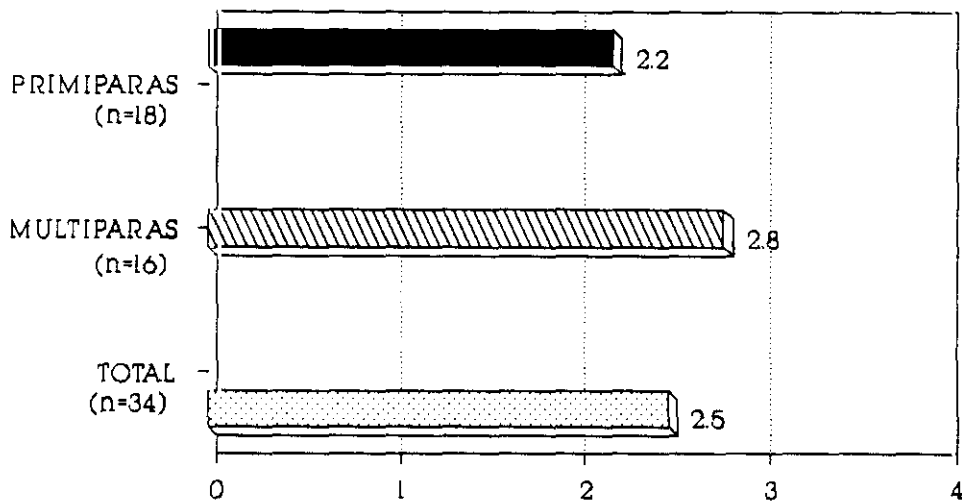
	Nº DE PACIENTES		PORCENTAJE	P. ACUMULADO
BISHOP 0	0	0	0%	0%
BISHOP 1	0	0	0%	0%
BISHOP 2	10		62,5%	62,5%
BISHOP 3	2		12,5%	75,0%
BISHOP 4	3		18,8%	93,8%
BISHOP 7	1		6,3%	100,0%
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>		<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

**GRAFICO V.1.1.C.**  
**PROGRESION DEL BISHOP EN**  
**MULTIPARAS CON PREINDUCCION**



En resumen, la progresión media del test de Bishop tras las 24 horas de preinducción fue de  $2,2 \pm 0,4$  en el grupo de las primíparas, de  $2,8 \pm 1,3$  en el grupo de las multíparas y de  $2,5 \pm 1,0$  para el conjunto de las 34 pacientes preinducidas (gráfico V.1.1.D). No existe diferencia estadísticamente significativa entre la progresión del test de Bishop en primíparas y en multíparas (T-TEST: n.s,  $p > 0,05$ ). Es destacable que tras la preinducción se constató en el 100% de las gestantes un cierto grado de maduración cervical, tanto en el grupo de primíparas como en el de multíparas; en ningún caso se mantuvo el estado inicial de máxima inmadurez cervical, o dicho de otra forma, tras la preinducción ninguna paciente mantuvo un puntaje de Bishop de 0.

**GRAFICO V.1.1.D**  
**PROGRESION DEL BISHOP**  
**TRAS PREINDUCCION**



(t-test: n.s:  $p > 0,05$ )

POBLACION TOTAL 34 PACIENTES

## **V.2. RESULTADOS DEL ANALISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DEL PROCESO DE INDUCCION**

### **V.2.1. VALORACION DE LA DOSIS TOTAL DE PG E<sub>2</sub> INTRAVENOSA REQUERIDA PARA LA INDUCCION**

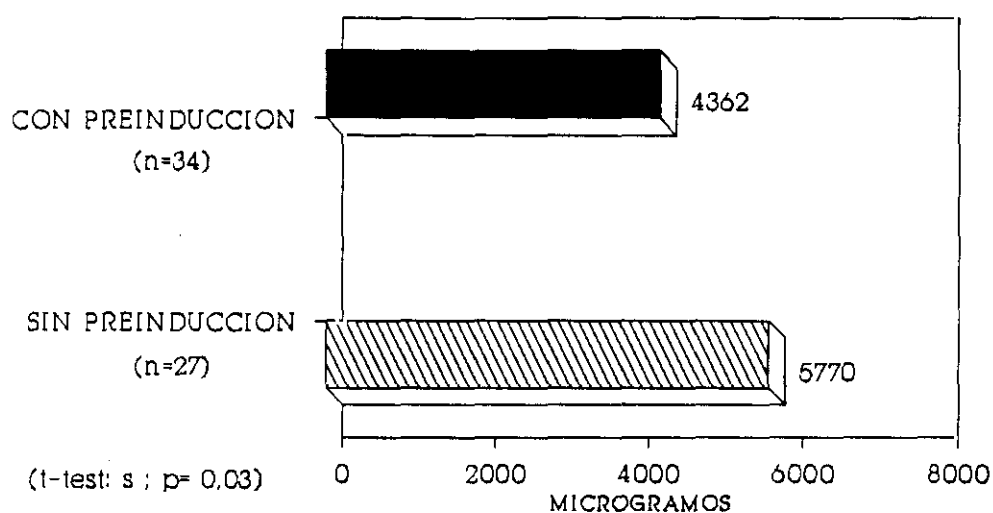
El proceso de inducción propiamente dicho fue realizado mediante la administración intravenosa de PG E<sub>2</sub>, siguiendo un protocolo de bloques de perfusión según se ha expuesto de forma detallada en el apartado IV.2.4. Aunque en la totalidad de las pacientes el ritmo de perfusión prostaglandínica se ajustó a una pauta protocolizada, la dosis total de PG E<sub>2</sub> requerida para la consecución de la inducción presentó obviamente variaciones individuales. Nuestro objetivo fue investigar la dosis total media de PG E<sub>2</sub> requerida y sus posibles variaciones en relación con dos variables fundamentales: paridad y preinducción.

La dosis total media de PG E<sub>2</sub> requerida en el total de las 61 inducciones realizadas fue de  $4.985 \pm 1.874$  microgramos (rango entre 750 y 11.025 microgramos).

La primera división que realizamos en la muestra con vistas a una comparación estadística ulterior fue entre el grupo de gestantes que fueron preinducidas y aquellas en las que no se realizó preinducción. En este sentido, la dosis total media de PG E<sub>2</sub> recibida en el grupo de las 34 pacientes preinducidas fue de  $4.362 \pm 1.674$  microgramos (rango entre 750 y 8.025 microgramos). La dosis total media de PG E<sub>2</sub> en el grupo de las 27 pacientes sin preinducción fue de  $5.770 \pm 1.843$  microgramos (rango entre 3.675 y 11.025 microgramos). La comparación entre ambos grupos ofreció una marcada significación estadística (T-TEST:  $s, p = 0,03$ ). Por tanto, se podría llegar a afirmar que las pacientes con preinducción precisan menor dosis total de PG E<sub>2</sub> intravenosa para la consecución de la inducción, o dicho de otra

forma, la preinducción disminuye de forma significativa los requerimientos posteriores de perfusión prostaglandínica. (Gráfico V.2.1.A).

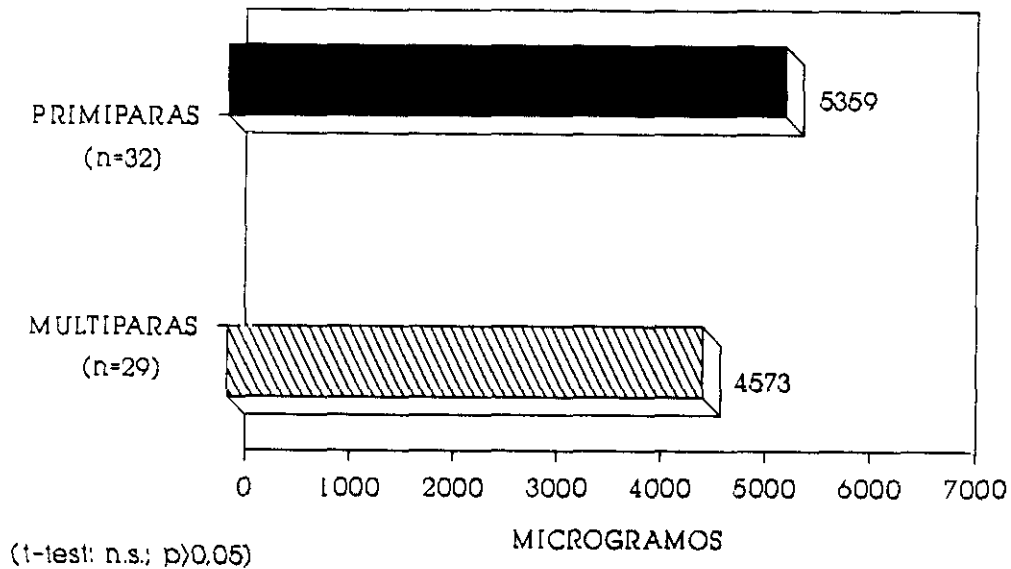
**GRAFICO V.2.1.A.**  
**DOSIS TOTAL MEDIA DE PG E<sub>2</sub> i.v.**  
**REQUERIDA EN LA INDUCCION**



En segundo lugar, nos cuestionamos si el factor paridad per sé tenía influencia sobre la dosis total de PG E<sub>2</sub> i.v. requerida en la inducción. La dosis total media de PG E<sub>2</sub> en el grupo de las 32 primíparas inducidas fue de  $5.359 \pm 1.855$  microgramos (rango entre 2.875 y 11.025 microgramos). La dosis total media en el grupo de las 29 multíparas fue de  $4.573 \pm 1.838$  microgramos (rango entre 750 y 9.825 microgramos). La comparación entre ambos grupos no ofreció significación estadística (T-TEST: n-s,  $p > 0,05$ ). Por tanto no se observó diferencia estadísticamente significativa en la dosis total de PG E<sub>2</sub> i.v. requerida

para la inducción entre primíparas y multíparas, es decir, el factor paridad no parece modificar los requerimientos prostaglandínicos. (Gráfico V.2.1.B).

**GRAFICO V.2.1.B.  
DOSIS TOTAL MEDIA DE PG E<sub>2</sub> i.v.  
REQUERIDA EN LA INDUCCION**

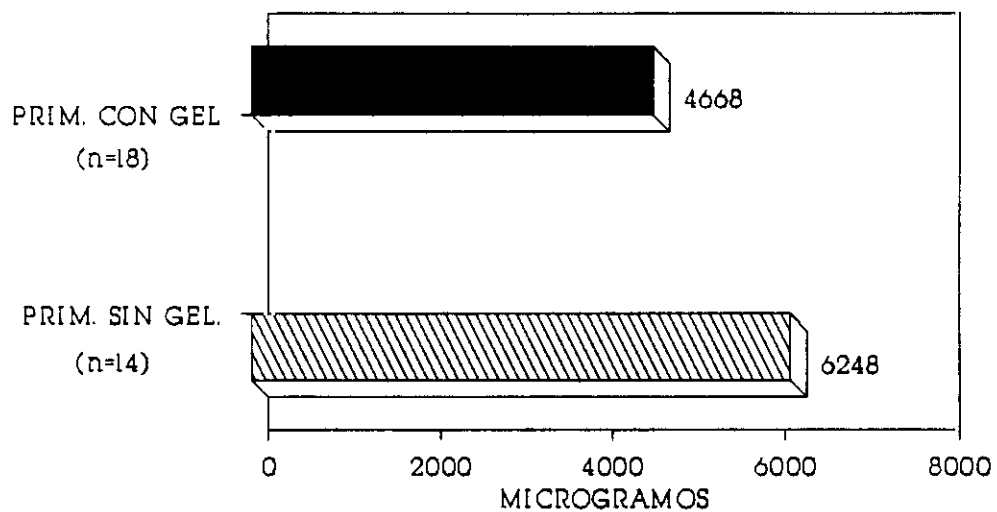


Finalmente, realizamos un cruce comparativo que nos parecía de marcado interés: se trataba de correlacionar las variables paridad y preinducción. Así quedaron conformados cuatro grupos (primíparas con y sin preinducción, multíparas con y sin preinducción).

La dosis total media de PG E<sub>2</sub> intravenosa requerida en el grupo de las 18 primíparas con preinducción fue de  $4.668 \pm 1.378$  microgramos (rango entre 2.875 y 8.025 microgramos). La dosis total media de PG E<sub>2</sub> en el grupo de las 14 primíparas sin

preinducción fue de  $6.248 \pm 2.051$  microgramos (rango entre 4.150 y 11.025 microgramos). La comparación entre ambos grupos fue marcadamente significativa (T-TEST: s,  $p = 0,01$ ). Así pues, se puede afirmar que la preinducción en las primíparas disminuye de forma significativa los requerimientos posteriores de perfusión prostaglandínica (gráfico V.2.1.C).

**GRAFICO V.2.1.C.**  
**DOSIS TOTAL MEDIA DE PG E<sub>2</sub> i.v.**  
**REQUERIDA EN PRIMIPARAS**

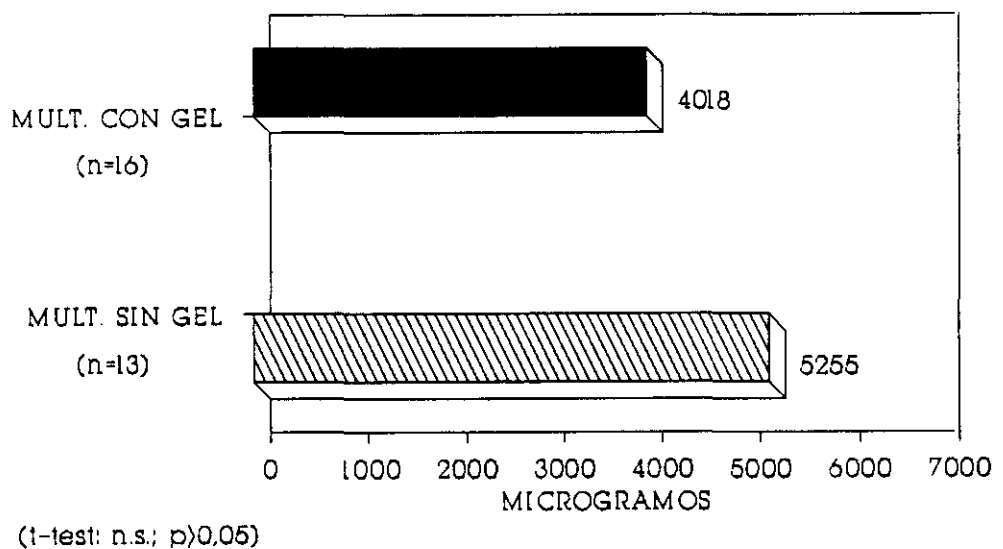


(t-test: s ;  $p = 0,01$ )

La dosis total media de PG E<sub>2</sub> intravenosa requerida en el grupo de las 16 múltiparas con preinducción fue de  $4.018 \pm 1.943$  microgramos (rango entre 750 y 6.850 microgramos). La dosis total media de PG E<sub>2</sub> en el grupo de las 13 múltiparas sin preinducción fue de  $5.255 \pm 1.500$  microgramos (rango entre 3.675 y 9.825 microgramos). La comparación entre

ambos grupos no ofreció significación estadística (T-TEST: n.s,  $p > 0,05$ ). Por tanto, y aunque la dosis total media de PG E<sub>2</sub> fue menor en el grupo de múltiparas con preinducción que en el grupo de múltiparas sin preinducción, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Así se podría llegar a afirmar que la preinducción en las múltiparas no modifica de forma significativa los requerimientos posteriores de perfusión prostaglandínica. (Gráfico V.2.1.D).

**GRAFICO V.2.1.D.**  
**DOSIS TOTAL MEDIA DE PG E<sub>2</sub> i.v.**  
**REQUERIDA EN MULTIPARAS**



La dosis total media y el rango de PG E<sub>2</sub> i.v. en los distintos grupos inducidos y en la totalidad de las inducciones realizadas se pormenoriza en la tabla V.2.1.I y en el gráfico V.2.1.E.



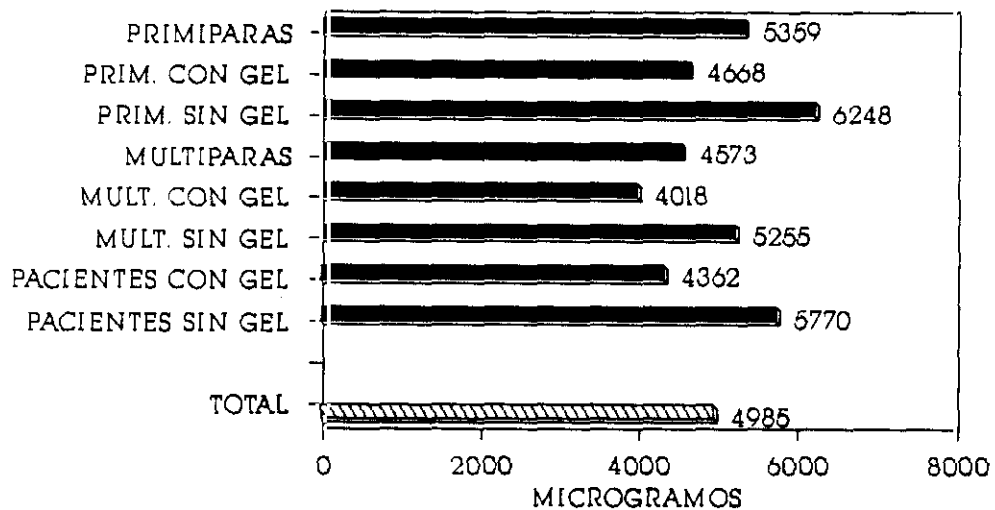
**TABLA V.2.1.I**  
**DOSIS TOTAL MEDIA Y RANGO DE PG E<sub>2</sub> i.v. EN LOS DISTINTOS**  
**GRUPOS INDUCIDOS**

	NUMERO	DOSIS TOTAL MEDIA	MINIMO	MAXIMO
PRIMIPARAS	32	5.359	2.875	11.025
PRIMP. CON GEL	18	4.668	2.875	8.025
PRIMP. SIN GEL	14	6.248	4.150	11.025
MULTIPARAS	29	4.573	750	9.825
MULT. CON GEL	16	4.018	750	6.850
MULT. SIN GEL	13	5.255	3.675	9.825
PAC. CON GEL	34	4.362	750	8.025
PAC. SIN GEL	27	5.770	3.675	11.025
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>4.985</b>	<b>750</b>	<b>11.025</b>

En resumen, como puede apreciarse en la tabla V.2.1.I el grupo de multíparas con preinducción fue el que precisó menor dosis total de PG E<sub>2</sub> i.v., mientras que el grupo de primíparas sin preinducción fue el que requirió mayor dosis total de PG E<sub>2</sub>. Además, se observa que la preinducción es decisiva en este tipo de inducciones, ya que disminuye los requerimientos medios de PG E<sub>2</sub> intravenosa en las gestantes en general, y de forma marcadamente significativa en las primíparas. Por el contrario, no parece existir diferencia

estadísticamente significativa entre los requerimientos prostaglandínicos de primíparas y multíparas, ni parece ofrecer significación estadística la disminución de dosis total media observada en el grupo de las multíparas preinducidas con respecto a las multíparas sin preinducción.

**GRAFICO V.2.1.E.**  
**DOSIS TOTAL MEDIA DE PG E<sub>2</sub> i.v. EN**  
**LOS DISTINTOS GRUPOS INDUCIDOS**



La dosis total media de PG E<sub>2</sub> i.v. en la totalidad de las inducciones realizadas fue de 4.985 microgramos. Los dos extremos del rango se situaron bastante alejados de la media. El rango mínimo (750 microgramos) correspondió a una paciente multípara que fue preinducida, tras las 24 horas de la preinducción la progresión del test de Bishop fue bastante superior a la media, alcanzando un puntaje de 7. Así pues, la inducción posterior mediante

administración intravenosa de PG E<sub>2</sub> se realizó en una gestante que presentaba unas condiciones cervicales muy favorables, sobre todo si tenemos en cuenta la habitual situación de inmadurez cervical en este tipo de inducciones. El rango máximo (11.025 microgramos) aconteció en una gestante primípara sin preinducción, perteneciente por tanto al grupo que precisó mayor dosis total media (6.248 microgramos). No encontramos peculiaridades en la referida inducción que nos justificara la marcada diferencia entre la dosis total requerida por esta paciente y la dosis total media del resto de las gestantes pertenecientes a su mismo grupo.

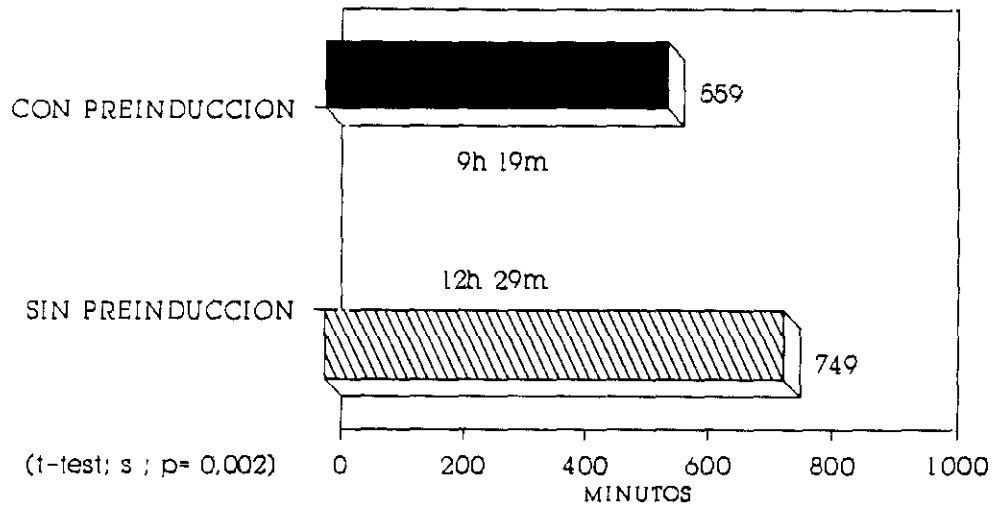
## V.2.2. DURACION DE LA FASE LATENTE DEL PERIODO DE DILATACION

Con vistas a una detallada valoración del período de dilatación de las inducciones del segundo trimestre, utilizamos como referencia la subdivisión que realiza Friedman en el período de dilatación de las gestantes a término. Paralelamente, nosotros convinimos subdividir en dos fases el período de dilatación de las inducciones objeto del presente estudio. La primera o fase latente correspondió al intervalo comprendido entre el comienzo de la administración intravenosa de prostaglandinas y la consecución de una dilatación cervical de 2-3 centímetros (equivalente a los 3-4 cm de la fase latente de Friedman en gestantes a término). En este apartado nos proponemos analizar la duración de esta primera fase del período de dilatación o fase latente.

La duración media de la primera fase del período de dilatación en el total de las 61 inducciones realizadas fue de  $643 \pm 245$  minutos (rango entre 150 y 1.380 minutos), lo que equivale a 10 h. 43'  $\pm$  4 h. 5' (rango entre 2 h. 30' y 23 h.).

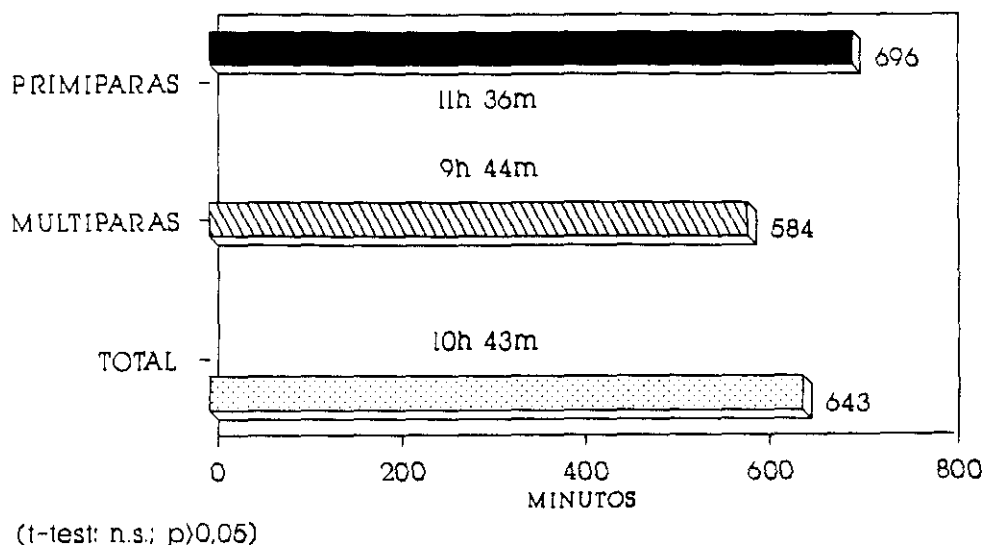
Siguiendo la misma línea metodológica del apartado anterior, realizamos en primer lugar una subdivisión de la muestra en dos grupos dependiendo de la variable preinducción. De esta forma, la duración media de la primera fase de la dilatación en el grupo de las 34 pacientes preinducidas fue de  $559 \pm 213$  minutos (rango entre 150 y 1.050 minutos), lo que equivale a 9 h. 19'  $\pm$  3 h. 33' (rango entre 2 h. 30' y 17 h. 30'). La duración media de la primera fase en el grupo de las 27 pacientes sin preinducción fue de  $749 \pm 247$  minutos (rango entre 405 y 1.380 minutos), equivalente a 12 h. 29'  $\pm$  4 h. 7' (rango entre 6 h. 45' y 23 h.). Al comparar ambos grupos se observó que la duración media de la primera mitad de la dilatación es menor en el grupo de pacientes con preinducción que en el grupo de pacientes no preinducidas, esta diferencia ofrece una marcada significación estadística (T-TEST: s, p = 0,002). (Gráfico V.2.2.A).

**GRAFICO V.2.2.A.**  
**DURACION MEDIA DE LA FASE**  
**LATENTE DE LA DILATACION**



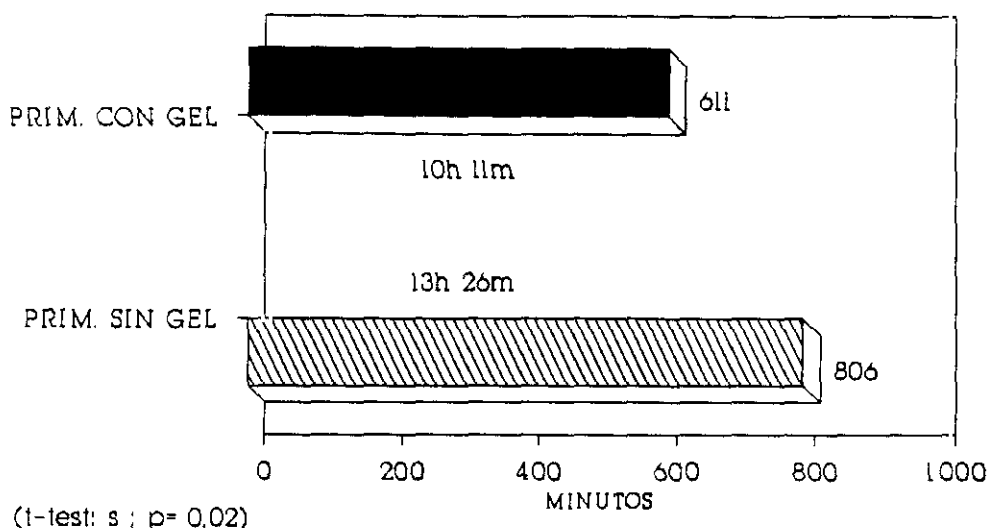
En segundo lugar, nos cuestionamos si el factor paridad per sé tenía influencia sobre la duración de la fase latente del período de dilatación en las inducciones del segundo trimestre de gestación. Así, la duración media de la fase latente de la dilatación en el grupo de las 32 primíparas inducidas fue de  $696 \pm 241$  minutos (rango entre 370 y 1.380 minutos), lo que supone un intervalo de 11 h. 36'  $\pm$  4 h. 1' (rango entre 6 h. 10' y 23 h.). La duración media de la fase latente en el grupo de las 29 multíparas fue de  $584 \pm 241$  minutos (rango entre 150 y 1.320 minutos), lo que equivale a un intervalo de 9 h. 44'  $\pm$  4 h. 1' (rango entre 2 h. 30' y 22 h.). Al comparar ambos grupos, se observó que la duración media de la primera fase de la dilatación fue menor en el grupo de multíparas que en el de primíparas; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (T-TEST: n-s,  $p > 0,05$ ). (Gráfico V.2.2.B).

**GRAFICO V.2.2.B.**  
**DURACION MEDIA DE LA FASE**  
**LATENTE DE LA DILATACION**



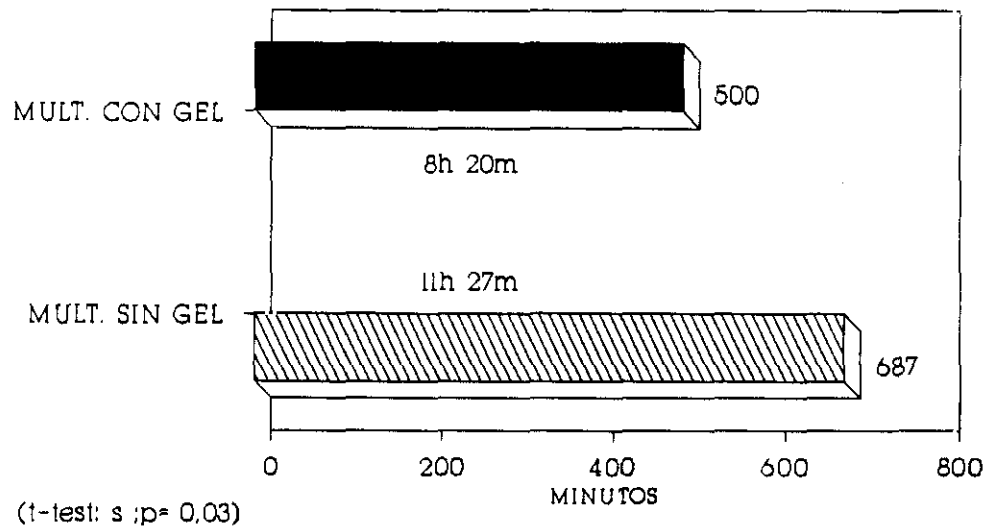
Por último, analizamos la fase latente del período de dilatación en los cuatro grupos constituidos al tener en cuenta las variables paridad y preinducción. De esta forma, la duración media de la fase latente en el grupo de las 18 primíparas con preinducción fue de  $611 \pm 183$  minutos (rango entre 370 y 1.050 minutos), lo que supone un intervalo de 10 h.  $11' \pm 3h. 3'$  (rango entre 6 h. 10' y 17 h. 30'). La duración media de la fase latente en el grupo de las 14 primíparas sin preinducción fue de  $806 \pm 268$  minutos (rango entre 510 y 1.380 minutos), equivalente a un intervalo de 13 h.  $26' \pm 4 h. 28'$  (rango entre 8 h. 30' y 23 h.). La comparación entre ambos grupos resultó ser estadísticamente significativa (T-TEST: s,  $p = 0,002$ ). Por tanto, se podría afirmar que la preinducción acorta la fase latente del período de dilatación en las gestantes primíparas inducidas. Lo anteriormente expuesto se constata en el gráfico V.2.2.C.

**GRAFICO V.2.2.C.**  
**DURACION MEDIA DE LA FASE LATENTE**  
**DE LA DILATACION EN PRIMIPARAS**



La duración media de la primera fase del período de dilatación en el grupo de las 16 multíparas con preinducción fue de  $500 \pm 233$  minutos (rango entre 150 y 840 minutos), equivalente a un intervalo de  $8 \text{ h. } 20' \pm 3 \text{ h. } 53'$  (rango entre 2 h. 30' y 14 h.). La duración media de la primera fase en el grupo de las 13 multíparas sin preinducción fue de  $687 \pm 215$  minutos (rango entre 405 y 1.320 minutos), lo que supone un intervalo de  $11 \text{ h. } 27' \pm 3 \text{ h. } 35'$  (rango entre 6 h. 45' y 22 h.). La comparación entre ambos grupos resultó estadísticamente significativa (T-TEST: s,  $p = 0,03$ ). Por tanto, también se podría afirmar que la preinducción acorta la fase latente del período de dilatación en las inducciones de las pacientes multíparas. (Gráfico V.2.2.D).

**GRAFICO V.2.2.D.**  
**DURACION MEDIA DE LA FASE LATENTE**  
**DE LA DILATACION EN MULTIPARAS**



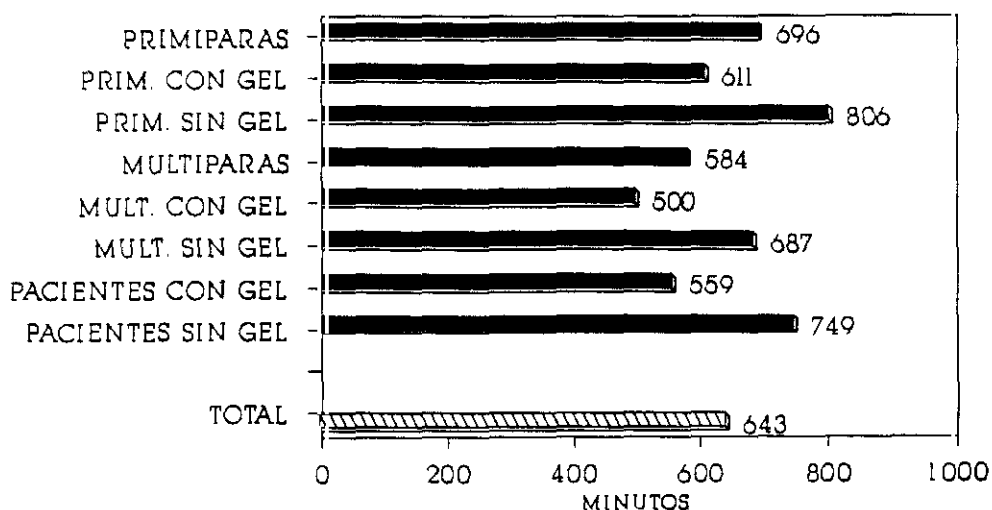
La duración media y el rango de la fase latente del período de dilatación en los distintos grupos inducidos y en la totalidad de las inducciones realizadas se pormenoriza en la tabla V.2.2.I y en el gráfico V.2.2.E.



**TABLA V.2.2.I**  
**DURACION MEDIA Y RANGO DE LA FASE LATENTE EN LOS**  
**DISTINTOS GRUPOS INDUCIDOS**

	NUMERO	DURACION MEDIA	MINIMO	MAXIMO
PRIMIPARAS	32	11h.36'	6h.10'	23h.
PRIMP. CON GEL	18	10h.11'	6h.10'	17h.30'
PRIMP. SIN GEL	14	13h.26'	8h.30'	23h.
MULTIPARAS	29	9h.44'	2h.30'	22h.
MULT. CON GEL	16	8h.20'	2h.30'	14h.
MULT. SIN GEL	13	11h.27'	6h.45'	22h.
PAC. CON GEL	34	9h.19'	2h.30'	17h.30'
PAC. SIN GEL	27	12h.29'	6h.45'	23h.
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>10h.43'</b>	<b>2h.30'</b>	<b>23h.</b>

**GRAFICO V.2.2.E.**  
**DURACION MEDIA DE LA FASE LATENTE**  
**EN LOS DISTINTOS GRUPOS INDUCIDOS**



En resumen, como puede observarse en la tabla V.2.2.I y en el gráfico V.2.2.E, la duración media de la fase latente del período de dilatación fue de 10 h. 43'. El límite máximo del rango (23 h.) correspondió a una paciente primípara a la que no se preindujo, y el límite mínimo del rango (2 h. 30') aconteció en una paciente múltipara que fue preinducida en las 24 horas previas, tras las cuales el test de Bishop progresó considerablemente, presentando un puntaje cervical de 7 en el momento de comenzar la inducción mediante administración intravenosa de PG E<sub>2</sub>.

El grupo de múltiparas con preinducción fue el que presentó la menor duración media de la fase latente de la dilatación, y el grupo de primíparas sin preinducción el que ofreció la mayor duración media de la mencionada fase. La preinducción acortó significativamente la fase latente en las pacientes en general, y con mayor significado estadístico en las gestantes primíparas. Sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre la duración

media de la fase latente de primíparas y de multíparas; esto puede indicar que el factor paridad es poco decisivo en las inducciones del segundo trimestre, dadas las condiciones de inmadurez cervical tanto en primíparas como en multíparas en esta etapa gestacional.

### V.2.3. INCIDENCIAS DURANTE LA PRIMERA MITAD EL PERIODO DE DILATACION

No se registraron incidencias significativas durante el transcurso de la primera mitad del período de dilatación. En primer lugar, es muy probable que no se constataran reacciones adversas a la perfusión prostaglandínica porque se realizó una cuidadosa selección de las pacientes del estudio. Así, ninguna de ellas presentaba contraindicaciones absolutas para el uso de las prostaglandinas, tales como hipersensibilidad al fármaco, historia de asma bronquial, glaucoma, epilepsia, patología renal o hepática grave, enfermedad cardiovascular grave ni antecedente de cirugía uterina previa. En este sentido, ya hemos referido en el apartado IV.2.4 que el motivo por el cual se iniciaba la perfusión con dosis prostaglandínicas muy bajas (2,5 microgramos/minuto) fue precisamente lo que nos permite evaluar la tolerancia de la paciente al preparado, evitando una hipotética hipersensibilidad a las prostaglandinas.

Tampoco se objetivaron durante esta fase del período de dilatación alteraciones graves de la dinámica uterina del tipo de hiper o hipodinamias, utilizando el ritmo de perfusión protocolizado por nosotros.

Con respecto a los efectos secundarios directamente relacionados con la medicación prostaglandínica utilizada, se realizará una detallada evaluación en un apartado posterior del texto, donde realizaremos un análisis pormenorizado de los mismos.

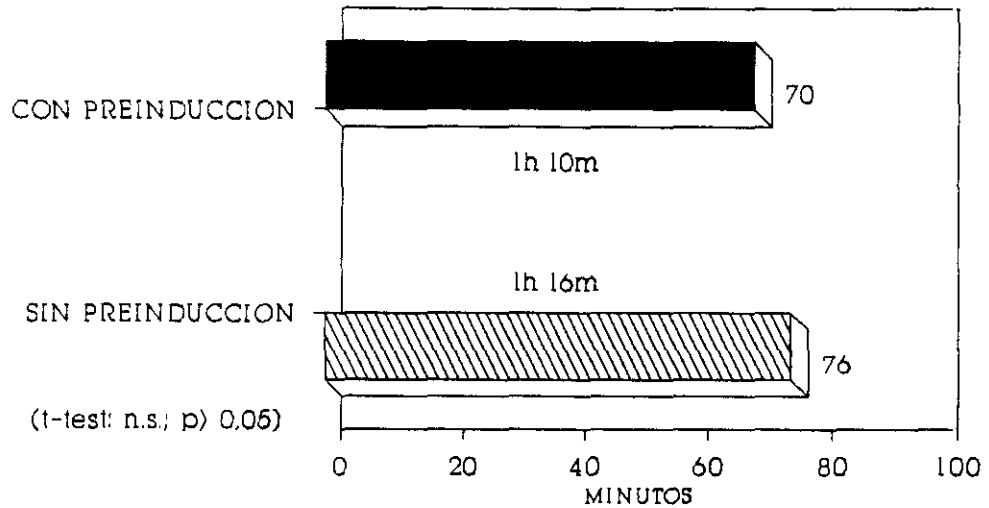
#### V.2.4. DURACION DE LA FASE ACTIVA DEL PERIODO DE DILATACION

Tomando de nuevo como referencia a Friedman convinimos en definir como "fase activa" a la segunda mitad del período de dilatación, y corresponde al intervalo comprendido entre el momento en el que se alcanza una dilatación cervical de 2-3 centímetros y la consecución de la dilatación completa. Teniendo en cuenta la edad gestacional de las inducciones realizadas, la dilatación completa corresponde aproximadamente a los 5 centímetros de dilatación cervical.

La duración media de la fase activa de la dilatación para el conjunto de las 61 inducciones realizadas fue de  $73 \pm 26$  minutos (rango entre 30 y 150 minutos), lo que equivale a un intervalo de tiempo de 1 h.  $13' \pm 26'$  (rango entre 30' y 2 h. 30').

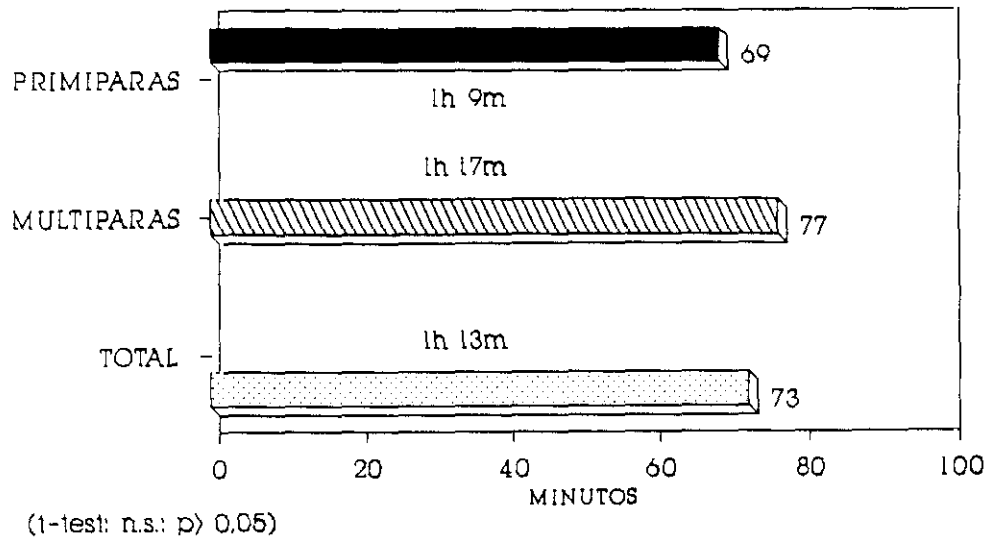
Al igual que en el apartado V.2.2, realizamos en primer lugar una valoración de la muestra teniendo en cuenta la variable preinducción. Así, la duración media de la segunda fase de la dilatación en el grupo de las 34 pacientes preinducidas fue de  $70 \pm 29$  minutos (rango entre 30 y 150 minutos), lo que supone un intervalo de 1 h.  $10' \pm 29'$  (rango entre 30' y 2 h. 30'). La duración media de la segunda fase en el grupo de las 27 pacientes sin preinducción fue de  $76 \pm 23$  minutos (rango entre 40 y 120 minutos), lo que equivale a un intervalo de 1 h.  $16' \pm 23'$  (rango entre 40' y 2 h.). Al comparar ambos grupos se observó que la duración media de la fase activa de la dilatación es menor en el grupo de gestantes preinducidas que en aquéllas en las que no se realizó preinducción. Sin embargo, la diferencia no es estadísticamente significativa (T-TEST: n-s,  $p > 0,05$ ). (Gráfico V.2.4.A). Según estos resultados y recordando los resultados del apartado V.2.2. en los que se constaba que la preinducción acortaba de forma significativa la fase latente del período de dilatación, se podría afirmar que la preinducción disminuye el período de dilatación, pero fundamentalmente a expensas de un acortamiento de la fase latente.

**GRAFICO V.2.4.A.**  
**DURACION MEDIA DE LA FASE**  
**ACTIVA DE LA DILATACION**



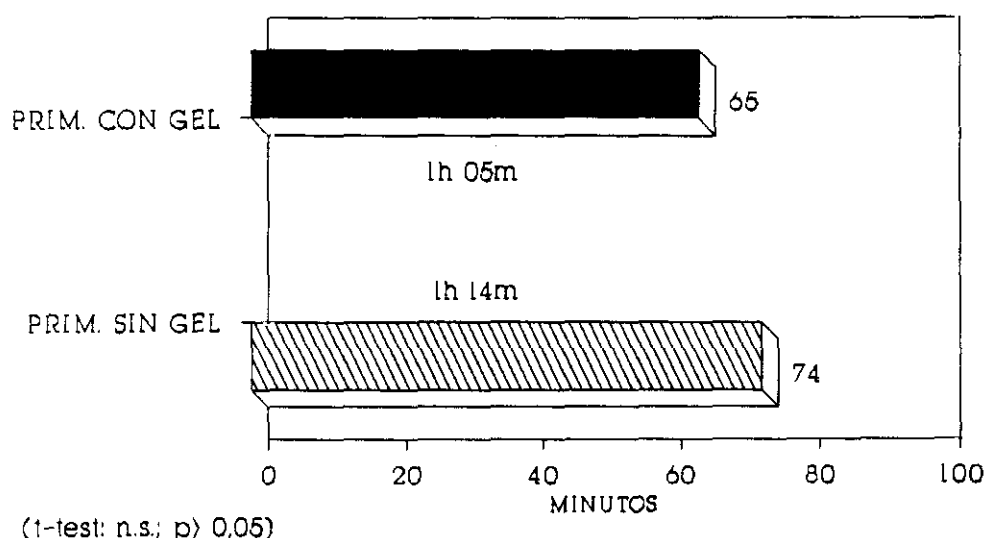
Con respecto al factor paridad constatamos que la duración media de la fase activa del período de dilatación en el grupo de las 32 primíparas inducidas fue de  $69 \pm 25$  minutos (rango entre 30 y 120 minutos), lo que supone un intervalo de  $1\text{h. } 9' \pm 25'$  (rango entre 30' y 2 h.). La duración media de la fase activa en el grupo de las 29 multíparas fue de  $77 \pm 28$  minutos (rango entre 30 y 150 minutos), equivalente a un intervalo de  $1\text{ h. } 17' \pm 28'$  (rango entre 30' y 2 h. 30'). La diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa (T-TEST: n-s,  $p > 0,005$ ) (gráfico V.2.4.B). Por tanto, se podría afirmar que el factor paridad no ejerce influencia significativa en la duración media de la fase activa del período de dilatación, de la misma manera que no parece influir en la duración de la fase latente según los resultados del apartado V.2.2.

**GRAFICO V.2.4.B.**  
**DURACION MEDIA DE LA FASE**  
**ACTIVA DE LA DILATACION**



Finalmente, teniendo en cuenta las variables paridad y preinducción se observó que la duración media de la fase activa del período de dilatación en el grupo de las 18 primíparas con preinducción fue de  $65 \pm 24$  minutos (rango entre 30 y 120 minutos), lo que supone un intervalo de  $1 \text{ h. } 5' \pm 24'$  (rango entre 30' y 2 h.). La duración media de la fase activa en el grupo de las 14 primíparas sin preinducción fue de  $74 \pm 25$  minutos (rango entre 40 y 120 minutos), que equivale a un intervalo de  $1 \text{ h. } 14' \pm 25'$  (rango entre 40' y 2 h.). Al comparar ambos grupos se constató que la duración media de la fase activa del período de dilatación fue ligeramente menor en el grupo de las primíparas con preinducción que en el de las primíparas que no fueron preinducidas; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (T-TEST: n-s,  $p > 0,05$ ). (Gráfico V.2.4.C).

**GRAFICO V.2.4.C.  
DURACION MEDIA DE LA FASE  
ACTIVA EN PRIMIPARAS**



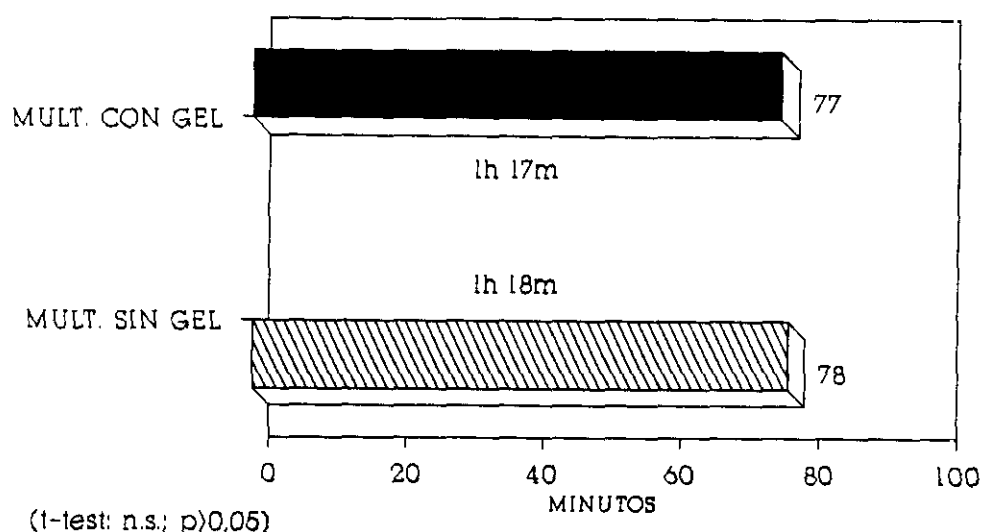
Según los resultados anteriores, la preinducción no parece ejercer influencia significativa en la duración media de la fase activa de la dilatación en las pacientes primíparas. Por el contrario, recordando los resultados del apartado V.2.2., la preinducción acortó significativamente la duración media de la fase latente de la dilatación en primíparas. Por tanto, se constata que la preinducción disminuye el período de dilatación en primíparas, pero fundamentalmente a expensas de un acortamiento de la fase latente.

La duración media de la fase activa del período de dilatación en el grupo de las 16 multíparas con preinducción fue de  $77 \pm 33$  minutos (rango entre 30 y 150 minutos), que equivale a un intervalo de 1 h.  $17' \pm 33'$  (rango entre 30' y 2 h. 30'). La duración media de la fase activa en el grupo de las 13 multíparas sin preinducción fue de  $78 \pm 21$  minutos (rango entre 45 y 120 minutos), equivalente a un intervalo de 1 h.  $18' \pm 21'$  (rango entre 45' y 2 h.). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (T-TEST: n.s, p >



0,05). Por tanto, tampoco parece influir de forma significativa la preinducción en la duración media de la fase activa de la dilatación en las pacientes multiparas. (Gráfico V.2.4.D).

**GRAFICO V.2.4.D.  
DURACION MEDIA DE LA FASE  
ACTIVA EN MULTIPARAS**



La duración media y el rango de la fase activa del período de dilatación en los distintos grupos inducidos y en la totalidad de las inducciones realizadas se pormenoriza en la tabla V.2.4.I y en el gráfico V.2.4.E.

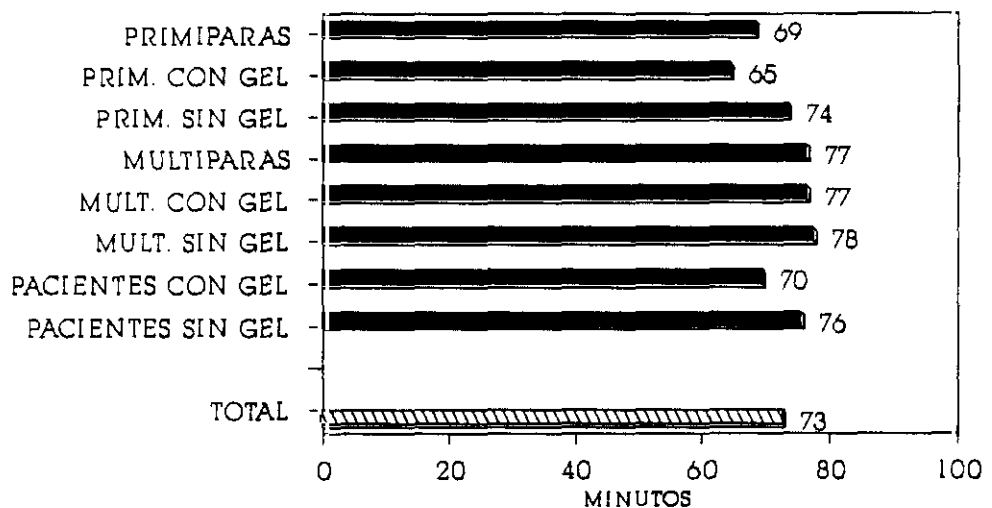
**TABLA V.2.4.I**  
**DURACION MEDIA Y RANGO DE LA FASE ACTIVA EN LOS DISTINTOS**  
**GRUPOS INDUCIDOS**

	NUMERO	DURACION MEDIA	MINIMO	MAXIMO
PRIMIPARAS	32	1h.09' (69)	0h.30'	2h.00'
PRIMP. CON GEL	18	1h.05' (65)	0h.30'	2h.00'
PRIMP. SIN GEL	14	1h.14' (74)	0h.40'	2h.00'
MULTIPARAS	29	1h.17' (77)	0h.30'	2h.30'
MULT. CON GEL	16	1h.17' (77)	0h.30'	2h.30'
MULT. SIN GEL	13	1h.18' (78)	0h.45'	2h.00'
PAC. CON GEL	34	1h.10' (70)	0h.30'	2h.30'
PAC. SIN GEL	27	1h.16' (76)	0h.40'	2h.00'
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>1h.13' (73)</b>	<b>0h.30'</b>	<b>2h.30'</b>

En resumen, la duración media de la segunda fase del período de dilatación fue de 1 h. 13'. El límite máximo del rango (2h. 30') correspondió curiosamente a una paciente múltipara que se había preinducido, y el límite mínimo del rango (0 h. 30') aconteció en una paciente primípara que también fue preinducida. El factor paridad no parece ejercer influencia significativa en la duración de la fase activa en este tipo de inducciones, puesto que aunque fue incluso levemente mayor la duración media de la fase activa en múltiparas que en

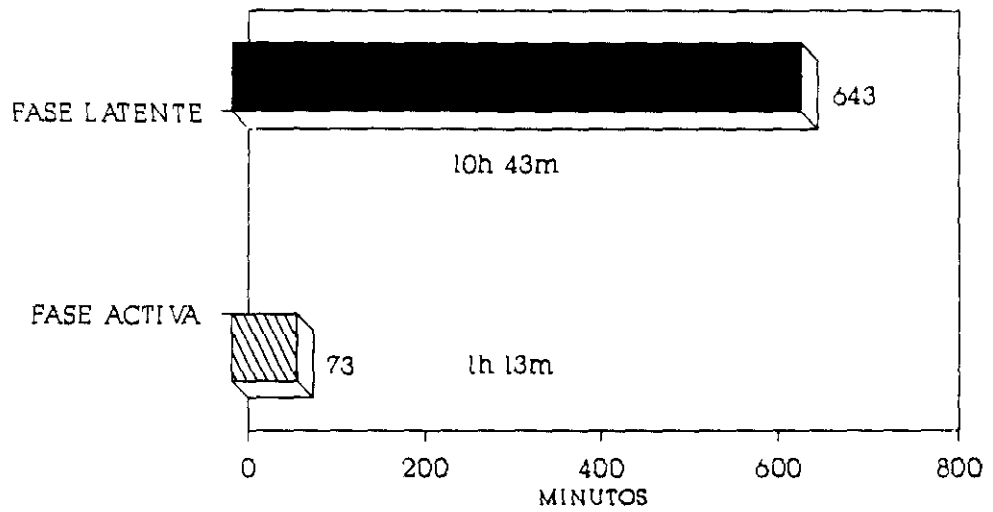
primíparas, la diferencia no es estadísticamente significativa. Así mismo, la preinducción acorta ligeramente la fase activa de la dilatación, tanto en primíparas como en multíparas, pero tampoco la diferencia ofrece significación estadística.

**GRAFICO V.2.4.E.**  
**DURACION MEDIA DE LA FASE ACTIVA**  
**EN LOS DISTINTOS GRUPOS INDUCIDOS**



Por último, es resaltable la diferencia que existió entre la duración media de la fase latente y la fase activa del período de dilatación (10 h. 43' para la primera y 1 h. 13' para la segunda), esta gran diferencia entre ambos intervalos se mantuvo en los distintos grupos según las variables paridad y preinducción. (Gráfico V.2.4.F).

**GRAFICO V.2.4.F.**  
**DURACION MEDIA DE LA FASE LATENTE Y**  
**DE LA FASE ACTIVA DE LA DILATACION**



#### V.2.5. INCIDENCIAS DURANTE LA SEGUNDA MITAD DEL PERIODO DE DILATACION

Tampoco se registraron incidencias relevantes durante la segunda mitad o fase activa del período de dilatación. Con respecto a las posibles alteraciones de la dinámica uterina, sólo podemos reseñar el caso de una paciente en la cual mantuvimos el ritmo de perfusión máximo (10  $\mu$ gr/min) más allá de las dos horas habituales, transcurridos los 60 minutos siguientes se constató clínicamente una hipodinamia secundaria por lo que se suspendió la venoclisis prostaglandínica durante 30 minutos, y se reanudó otro bloque de perfusión, comenzando según pauta habitual con 2,5  $\mu$ gr/min durante 30 minutos, tras los cuales se elevó el ritmo a 5  $\mu$ gr/min, transcurridos 45 minutos con este ritmo la paciente alcanzó dilatación completa.

Los efectos secundarios dependientes de la medicación prostaglandínica acaecidos durante este intervalo se pormenorizan en otro apartado.

#### V.2.6. DURACION TOTAL DEL PERIODO DE DILATACION. INTERVALO INDUCCION-EXPULSION FETAL

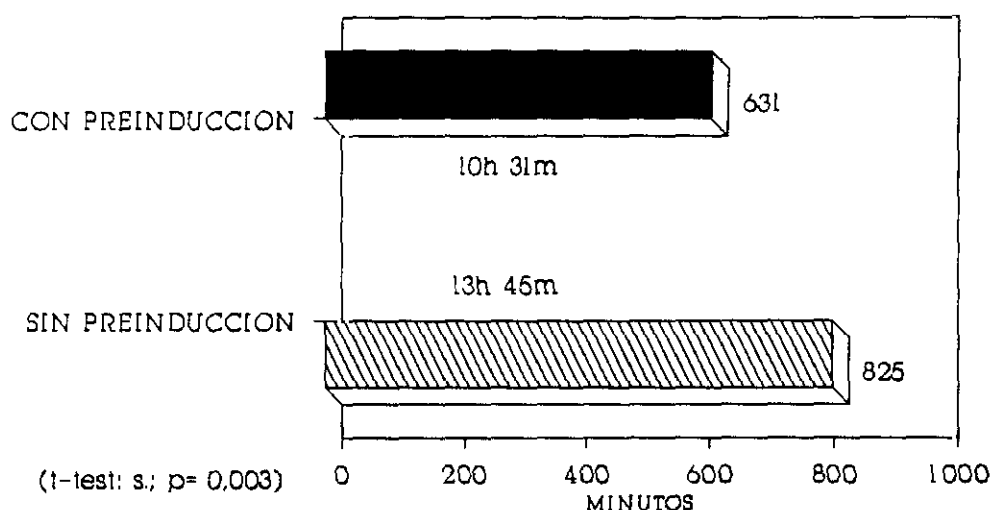
Consideramos intervalo inducción-expulsión al período de tiempo transcurrido entre el comienzo de la administración intravenosa de PG E2 y la consecución de la dilatación completa, equivalente según convinimos a la duración total del período de dilatación. En la mayor parte de las inducciones del segundo trimestre la expulsión acaece de forma espontánea e inminente tras alcanzarse la dilatación completa, y aunque las peculiaridades del período expulsivo se detallan en otro apartado, en este momento es necesario puntualizar que sólo adoptamos una conducta activa durante este período en un mínimo porcentaje de inducciones; siendo la duración inferior a 5 minutos en la totalidad de los casos. Por tanto, hemos considerado como despreciable el lapso de tiempo correspondiente al período expulsivo, siendo el intervalo inducción-expulsión equiparable al del intervalo total del período de dilatación.

La duración media del período de dilatación o intervalo inducción-expulsión para el conjunto de las 61 inducciones realizadas fue de  $717 \pm 260$  minutos (rango entre 180 y 1.500 minutos), que equivale a un intervalo de 11 h. 57'  $\pm$  4 h. 20' (rango entre 3 h. y 25 h.).

Siguiendo la misma metodología analítica que en los apartados V.2.2 y V.2.4, realizamos en primer lugar una valoración de la muestra según la variable preinducción. En este sentido, la duración media del intervalo inducción-expulsión en el grupo de las 34 pacientes preinducidas fue de  $631 \pm 233$  minutos (rango entre 180 y 1.170 minutos), lo que supone un intervalo de 10 h. 31'  $\pm$  3 h. 53' (rango entre 3 h. y 19 h. 30'). La duración media del intervalo inducción-expulsión en el grupo de las 27 pacientes sin preinducción fue de  $825 \pm 256$  minutos (rango entre 480 y 1.500 minutos), que equivale a un intervalo de 13 h. 45'  $\pm$  4 h. 16' (rango entre 8 h. y 25 h.). El análisis comparativo entre ambos grupos

evidenció que la duración media del intervalo inducción-expulsión es menor en el grupo de gestantes preinducidas que en aquéllas que no fueron preinducidas, siendo la diferencia marcadamente significativa, (T-TEST: s,  $p = 0,003$ ). (Gráfico V.2.6.A).

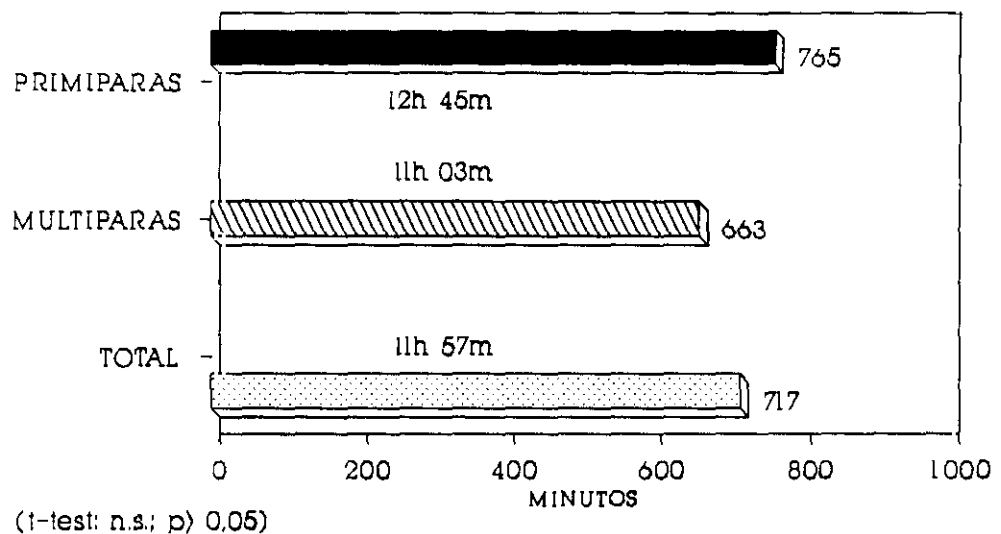
**GRAFICO V.2.6.A.  
DURACION MEDIA DEL INTERVALO  
INDUCCION-EXPULSION**



En segundo lugar, analizamos la posible influencia del factor paridad en la duración total de la inducción. Así, la duración media del intervalo inducción-expulsión en el grupo de las 32 primíparas inducidas fue de  $765 \pm 262$  minutos (rango entre 400 y 1.500 minutos), lo que supone un intervalo de  $12 \text{ h. } 45' \pm 4 \text{ h. } 22'$  (rango entre 6 h. 40' y 25 h.). La duración media del intervalo inducción-expulsión en el grupo de las 29 multíparas inducidas fue de  $663 \pm 252$  minutos (rango entre 180 y 1.380 minutos), lo que equivale a un intervalo de 11 h.

03'±4h. 12' (rango entre 3 h. y 23 h.). La comparación entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa (T-TEST: ns,  $p > 0,05$ ). De este modo el factor paridad no parece ejercer influencia en la duración del intervalo inducción-expulsión. (Gráfico V.2.6.B).

**GRAFICO V.2.6.B.**  
**DURACION MEDIA DEL INTERVALO**  
**INDUCCION-EXPULSION**

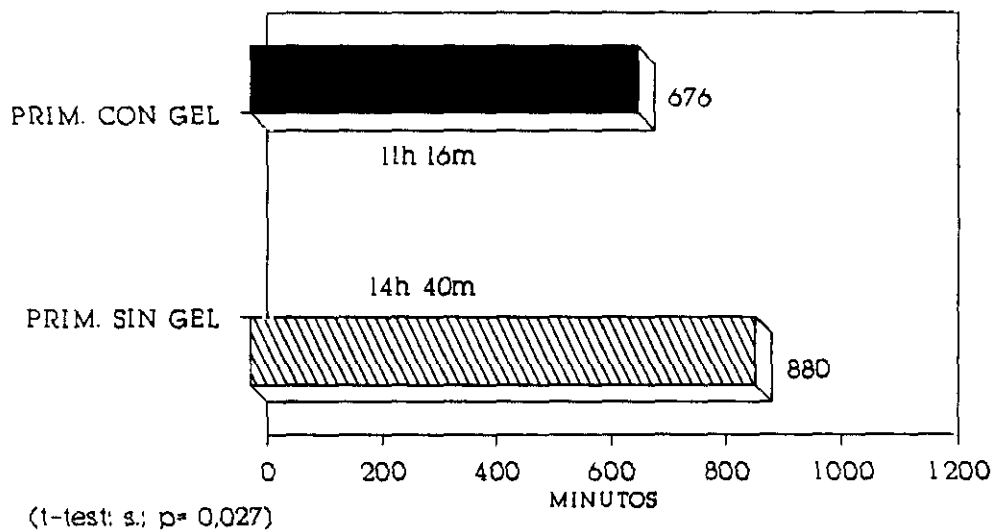


Finalmente, analizamos de forma conjunta las variables paridad y preinducción y su posible influencia sobre la duración total de la inducción. De esta manera, se constató que la duración media del intervalo inducción-expulsión en el grupo de las 18 primíparas con preinducción fue de  $676 \pm 203$  minutos (rango entre 400 y 1.170 minutos), lo que supone un intervalo de 11 h. 16'±3 h. 23' (rango entre 6 h. 40' y 19 h. 30'). La duración media del



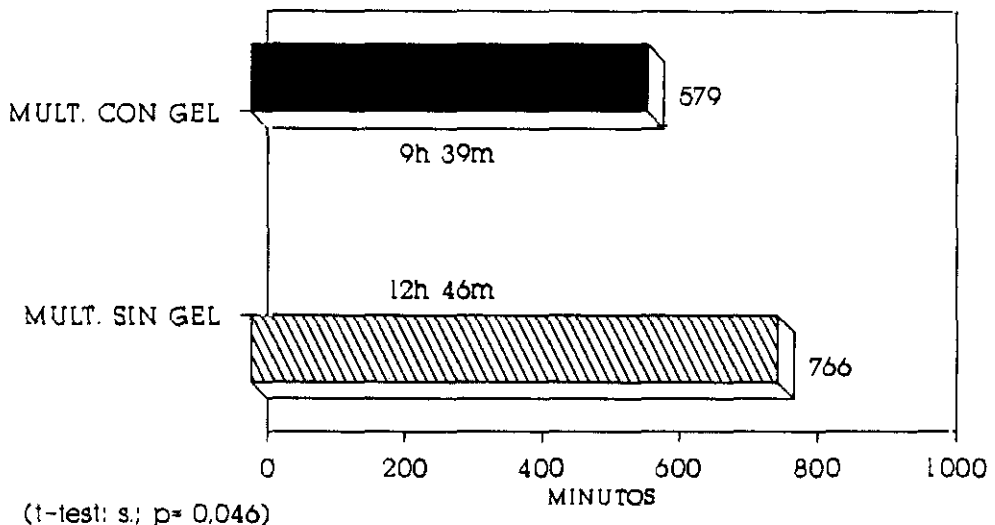
intervalo inducción-expulsión en el grupo de las 14 primíparas sin preinducción fue de  $880 \pm 290$  minutos (rango entre 570 y 1.500 minutos), lo que equivale a un intervalo de 14 h. 40'  $\pm$  4 h. 50' (rango entre 9 h. 30' y 25 h.). Al comparar ambos grupos se observó que la duración media del intervalo inducción-expulsión era menor en el grupo de primíparas con preinducción que en el grupo de primíparas no preinducidas. La diferencia ofreció significación estadística (T-TEST: s,  $p = 0,027$ ). En base a estos resultados se podría afirmar que la preinducción acorta significativamente la duración total de la inducción en las primíparas. (Gráfico V.2.6.C).

**GRAFICO V.2.6.C.**  
**DURACION MEDIA DEL INTERVALO**  
**INDUCCION-EXPULSION EN PRIMIPARAS**



La duración media del intervalo inducción-expulsión en el grupo de las 16 multíparas con preinducción fue de  $579 \pm 259$  minutos (rango entre 180 y 940 minutos), lo que equivale a un intervalo de 9 h. 39'  $\pm$  4 h. 19' (rango entre 3 h. y 15 h. 40'). La duración media del intervalo inducción-expulsión en el grupo de las 13 multíparas sin preinducción fue de  $766 \pm 207$  minutos (rango entre 480 y 1.380 minutos), lo que supone un intervalo de 12 h. 46'  $\pm$  3 h. 27' (rango entre 8 h. y 23 h.). Al comparar ambos grupos se observó que la duración media del intervalo inducción-expulsión era menor en el grupo de pacientes multíparas con preinducción que en el de las multíparas no preinducidas. El análisis estadístico constató que la diferencia era estadísticamente significativa (T-TEST: s, p = 0,046). Según lo anterior, parece que la preinducción acorta también la duración total de la inducción en las multíparas, pero si comparamos con los resultados obtenidos en las primíparas, ofrece mayor significado estadístico en estas últimas. La duración media del intervalo inducción-expulsión se puede observar en el gráfico V.2.6.D.

**GRAFICO V.2.6.D.**  
**DURACION MEDIA DEL INTERVALO**  
**INDUCCION-EXPULSION EN MULTIPARAS**

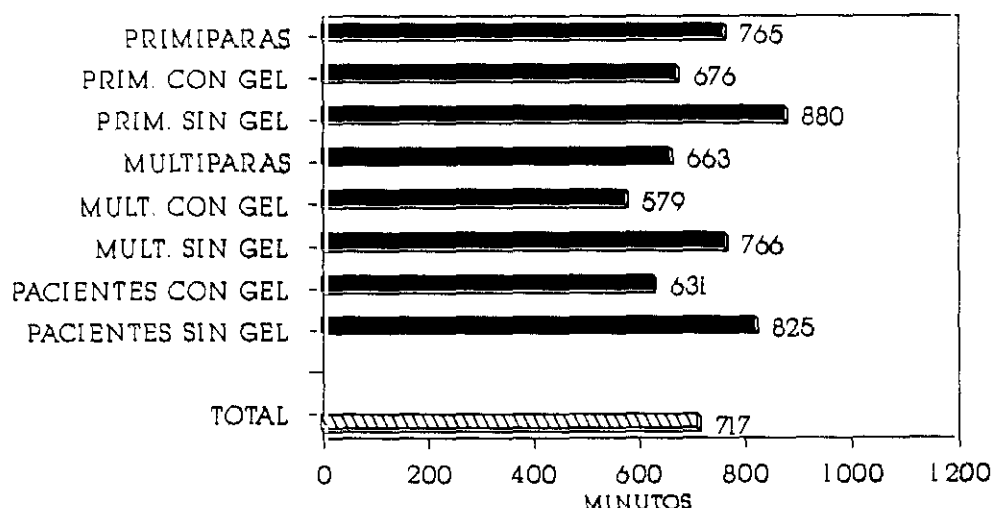


La duración media y el rango del intervalo inducción-expulsión en los distintos grupos inducidos y en la totalidad de las inducciones realizadas se pormenoriza en la tabla V.2.6.I y en el gráfico V.2.6.E.

**TABLA V.2.6.I**  
**DURACION MEDIA Y RANGO DEL INTERVALO INDUCCION-  
EXPULSION EN LOS DISTINTOS GRUPOS INDUCIDOS**

	NUMERO	DURACION MEDIA	MINIMO	MAXIMO
PRIMIPARAS	32	12h.45'	6h.40'	25h.00'
PRIMP. CON GEL	18	11h.16'	6h.40'	19h.30'
PRIMP. SIN GEL	14	14h.40'	9h.30'	25h.00'
MULTIPARAS	29	11h.03'	3h.00'	23h.00'
MULT. CON GEL	16	9h.39'	3h.00'	15h.00'
MULT. SIN GEL	13	12h.46'	8h.00'	23h.00'
PAC. CON GEL	34	10h.31'	3h.00'	19h.30'
PAC. SIN GEL	27	13h.45'	8h.00'	25h.00'
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>11h.57'</b>	<b>3h.00'</b>	<b>25h.00'</b>

**GRAFICO V.2.6.E.**  
**DURACION MEDIA DEL INTERVALO INDUC-EXPUL**  
**EN LOS DISTINTOS GRUPOS INDUCIDOS**



En resumen, la duración media del intervalo inducción-expulsión o intervalo global de la inducción en la totalidad de las inducciones realizadas fue de 11 h. 57'. Dicho resultados nos pareció óptimo y bastante alentador, sobre todo teniendo en cuenta la consabida dificultad de este tipo de inducciones. No obstante, estos resultados serán analizados de forma detallada y comparativa en el capítulo VI del presente trabajo.

El extremo máximo del rango (25 h.) tuvo lugar en una paciente primípara en la que no se realizó preinducción con gel prostaglandínico intracervical. Por el contrario, el extremo mínimo del rango (3 h.) aconteció en una paciente múltípara que había sido preinducida, y que tras las 24 horas de la preinducción la progresión del test de Bishop fue bastante superior a la media, iniciando la inducción propiamente dicha con un puntaje de Bishop de 7, lo que supone unas condiciones cervicales excepcionalmente favorables para las inducciones realizadas en el segundo trimestre. Esta paciente, según ha sido comentado en el apartado

V.2.1, recibió una dosis total de PG E<sub>2</sub> intravenosa de 750 microgramos, situándose en el extremo mínimo del rango de la dosis total media prostaglandínica requerida por la totalidad de la muestra.

El grupo que presentó la menor duración media del intervalo inducción-expulsión fue el de pacientes multíparas con preinducción. En este grupo la duración media de dicho intervalo fue de 9 h. 39' (rango entre 3 h. y 15 h.). Por el contrario, el grupo de primíparas sin preinducción ofreció el intervalo mayor, alcanzando la duración media del mismo una cifra de 14 h. 40' (rango entre 9 h. 30' y 25 h.).

La preinducción acortó el intervalo global de la inducción de forma marcadamente significativa en las pacientes de la muestra en general, tanto primíparas como multíparas, aunque ofreció mayor significado estadístico en las primeras. Esto parece indicar la importancia de la preinducción en este tipo de inducciones, especialmente si se realizan en pacientes primíparas.

Por último, el factor paridad no parece ser determinante en la duración del intervalo global de la inducción, pues aunque la duración media es algo menor en las multíparas que en las primíparas, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

### V.2.7. PORCENTAJE DE EXITOS

Resulta conocida la dificultad de las inducciones del segundo trimestre de la gestación. Todavía supone un gran problema obstétrico el encontrar una técnica segura y eficaz para tal fin. En el momento actual nadie duda que la inducción medicamentosa es el método de elección para finalizar la gestación en este momento gestacional, sobre todo si como en el caso de las pacientes de nuestro estudio presentan edades gestacionales superiores a 16-17 semanas, siendo por tanto gestaciones del segundo trimestre avanzado. En tales situaciones los métodos quirúrgicos de dilatación-evacuación, histerotomía e histerectomía están abandonados en la mayoría de los casos, y sólo considerados ante un hipotético fracaso de la inducción medicamentosa. En la actualidad, las cosas han cambiado considerablemente al introducirse las prostaglandinas, que administradas por diferentes vías han demostrado ser una importante solución para uno de los mayores problemas obstétricos. No obstante, aunque según se expondrá en el capítulo VI, existen diversos métodos de inducción medicamentosa, no hay acuerdo entre los distintos autores a la hora de definir el "éxito" o el "fracaso" de la inducción. La mayoría, sin embargo, consideran el éxito referido a la consecución de la expulsión fetal en un período de tiempo determinado y sin la necesidad de recurrir a procedimientos quirúrgicos. Al revisar la literatura, observamos que los intervalos inducción-expulsión referidos por los distintos autores eran en su mayoría muy largos. Resultó sorprendente constatar en el presente estudio el logro de un intervalo inducción-expulsión comparativamente mucho menor. Para analizar mejor este aspecto, nosotros convinimos definir como éxito la consecución de la expulsión fetal en un plazo de tiempo inferior a 24 horas.

Teniendo en cuenta la mencionada definición, 60 pacientes del total de las 61 inducciones realizadas presentaron un intervalo inducción-expulsión inferior a 24 horas, lo

que supone un porcentaje de éxitos del 98,3%. El 100% de las expulsiones fetales se produjeron en un intervalo máximo de 25 horas.

Para poder analizar con mayor precisión los resultados de este apartado, hemos realizado subdivisiones de la tasa porcentual de éxitos por intervalos de tiempo (tabla V.2.7.I y gráfico V.2.7.A).

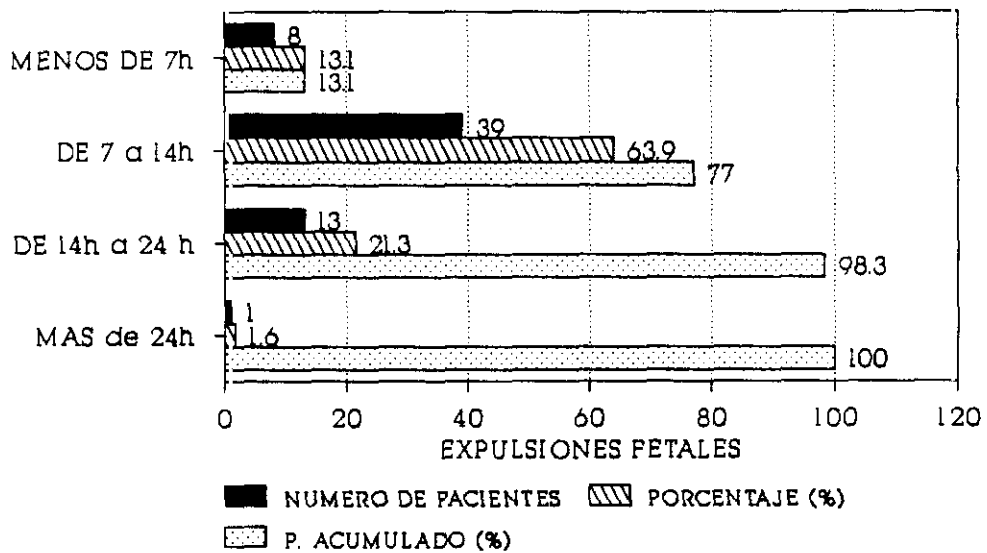
**TABLA V.2.7.I**  
**TASA PORCENTUAL DE EXITOS POR INTERVALOS DE TIEMPO**

	NUMERO	PORCENTAJE	P. ACUMULADO
MENOS DE 7 h.	8	13,1%	13,1%
DE 7 h. A 14 h.	39	63,9%	77,0%
DE 14 h. A 24 h.	13	21,3%	98,3%
MAS DE 24 h.	1	1,6%	100,0%
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

De las 61 inducciones realizadas, 8 pacientes (13,1%) presentaron un intervalo inducción-expulsión inferior a 7 horas, 39 pacientes (63,9%) presentaron un intervalo comprendido entre 7 y 14 horas. Por tanto, ya en el primer intervalo de 14 horas se habían producido el 77,0% de las expulsiones fetales. En otras 13 pacientes (21,3%) el intervalo inducción-expulsión estuvo comprendido entre 14 y 24 horas. Según los resultados anteriores, durante las primeras 24 horas se produjeron el 98,3% de las expulsiones fetales.

Por último, como también puede apreciarse en la tabla V.2.7.I y en el gráfico V.2.7.A, sólo una paciente (1,6%) rebasó el intervalo de 24 horas, por lo que no fue incluida en la tasa porcentual de éxitos. Dicha paciente, como ya se ha referido en el apartado anterior, tuvo un intervalo inducción-expulsión de 25 horas, tratándose de una gestante primípara que no fue preinducida y que por tanto comenzó la inducción con un test de Bishop de 0.

**GRAFICO V.2.7.A.  
TASA PORCENTUAL DE EXITOS  
POR INTERVALOS DE TIEMPO**



POBLACION TOTAL 61 INDUCCIONES



Es interesante resaltar que la mayor parte de las expulsiones fetales (63,9%) se produjeron en el intervalo de 7 a 14 horas, y el 77,0% en las primeras 14 horas (tabla V.2.7.I y gráfico V.2.7.A).

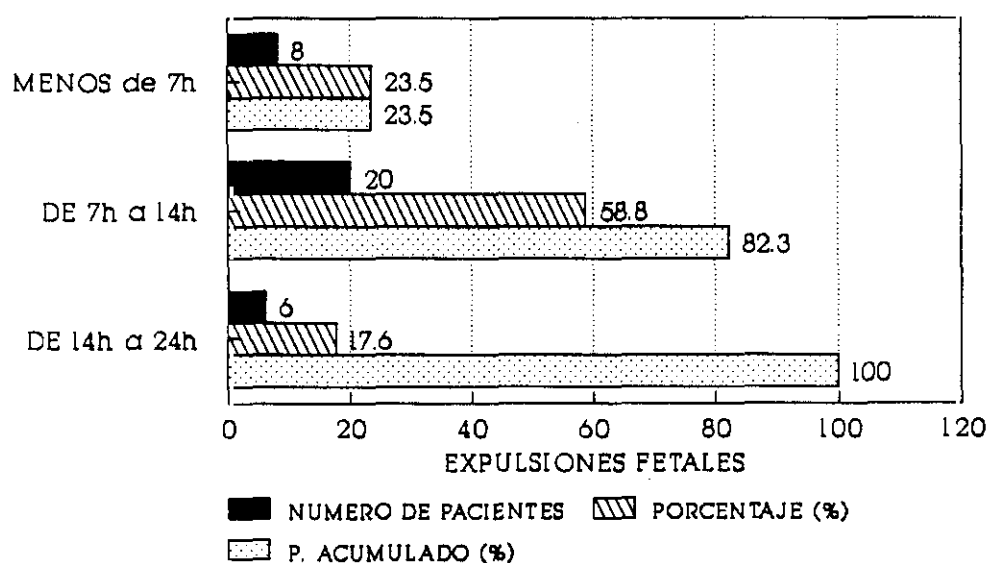
Respecto a la variable preinducción, en el apartado anterior el análisis de los resultados evidenció un acortamiento significativo del intervalo global de la inducción en las pacientes preinducidas. Para reafirmar la utilidad del gel de PG E<sub>2</sub>, nos propusimos analizar el porcentaje de éxitos por intervalos de tiempo en estas pacientes preinducidas. En este sentido, del total de las 34 gestantes en las que se realizó preinducción, 8 (23,5%) presentaron un intervalo inducción-expulsión inferior a 7 horas; otras 20 (58,8%) tuvieron un intervalo comprendido entre 7 y 14 horas; en las 6 pacientes restantes (17,6%) la expulsión fetal se produjo en un intervalo de 14 a 24 horas. Ninguna de estas pacientes preinducidas presentó un intervalo inducción-expulsión superior a 24 horas. (Tabla V.2.7.II y gráfico V.2.7.B).

En resumen, con la preinducción obtuvimos el 100% de éxitos en las primeras 24 horas. Así mismo, el 82,3% de las expulsiones fetales se produjeron en las primeras 14 horas, y el 23,5% del total de pacientes preinducidas presentó un intervalo inducción-expulsión inferior a 7 horas (tabla V.2.7.II y gráfico V.2.7.B).

**TABLA V.2.7.II**  
**TASA PORCENTUAL DE EXITOS POR INTERVALOS DE TIEMPO EN**  
**PACIENTES CON PREINDUCCION**

	NUMERO	PORCENTAJE	P. ACUMULADO
MENOS DE 7 h.	8	23,5%	23,5%
DE 7 h. A 14 h.	20	58,8%	82,3%
DE 14 h. A 24 h.	6	17,6%	100,0%
MAS DE 24 h.	0	0,0%	0,0%
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

**GRAFICO V.2.7.B.**  
**TASA PORCENTUAL DE EXITOS POR INTERVALOS**  
**DE TIEMPO EN PACIENTES CON PREINDUCCION**

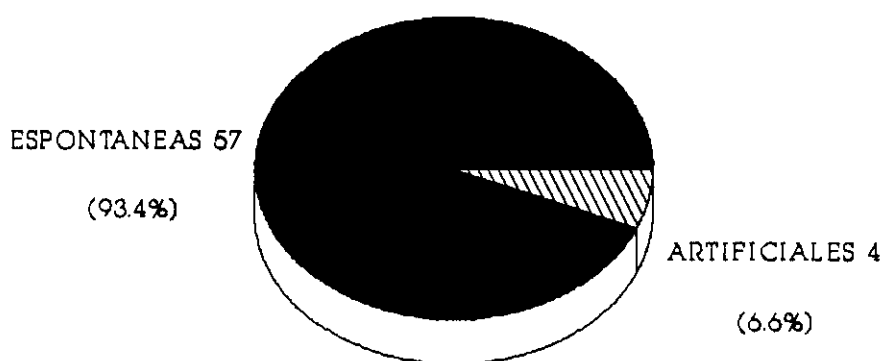


POBLACION TOTAL 34 INDUCCIONES

#### V.2.8. VALORACION DEL TIPO Y DEL MOMENTO DE LA AMNIORREXIS

El tipo de las amniorrexis acaecidas en la totalidad de las inducciones realizadas se puede observar en el gráfico V.2.8.A, que refleja la distribución porcentual de amniorrexis espontáneas y artificiales para el conjunto de la muestra. Se produjo amniorrexis espontánea en 57 pacientes, lo que representa un 93,4% del total de inducciones, y en las 4 pacientes restantes (6,6%) se procedió a la rotura artificial de las membranas.

**GRAFICO V.2.8.A.  
DISTRIBUCION PORCENTUAL DEL  
TIPO DE AMNIORREXIS**

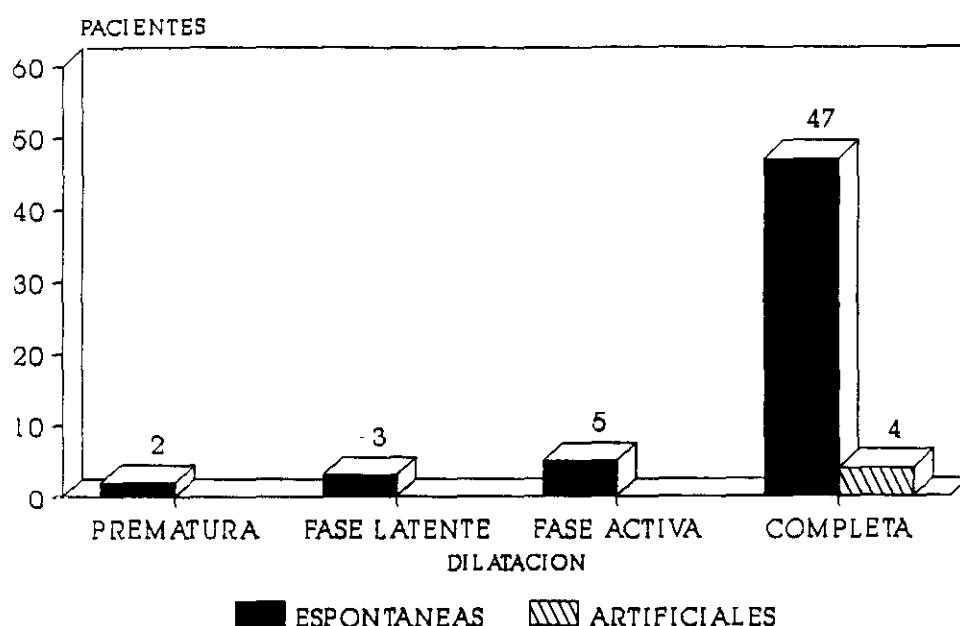


POBLACION TOTAL 61 INDUCCIONES

De las 57 amniorrexis espontáneas, 2 de ellas (3,5%) correspondieron a amniorrexis prematuras; otras 3 (5,2%) se produjeron durante la fase latente del período de dilatación;

otras 5 (8,7%) tuvieron lugar durante la fase activa del período de dilatación; las 47 restantes (82,4%) se produjeron en dilatación completa (gráfico V.2.8.B).

**GRAFICO V.2.8.B.  
MOMENTO Y TIPO DE AMNIOREXIS**



Las amniorrexis prematuras correspondieron a dos gestantes que ingresaron en nuestro servicio por rotura prematura de membranas en las semanas gestacionales 17 y 18 respectivamente. En tales circunstancias optamos por mantener una actitud expectante con estricto control clínico y analítico de las pacientes. Aunque no hubo evidencia alguna de infección, persistió la amniorrea y sobrevino la muerte fetal tras una evolución de una a dos semanas de bolsa rota. Con el diagnóstico ecográfico de feto muerto y oligoamnios severo se

procedió a realizar la inducción en ambos casos, como ya se ha referido en el apartado IV.1.2. El estudio necrópsico posterior de los fetos no evidenció malformaciones fetales, sólo se informó de signos de corioamnionitis en un caso y de cordón umbilical con arteria única en el otro.

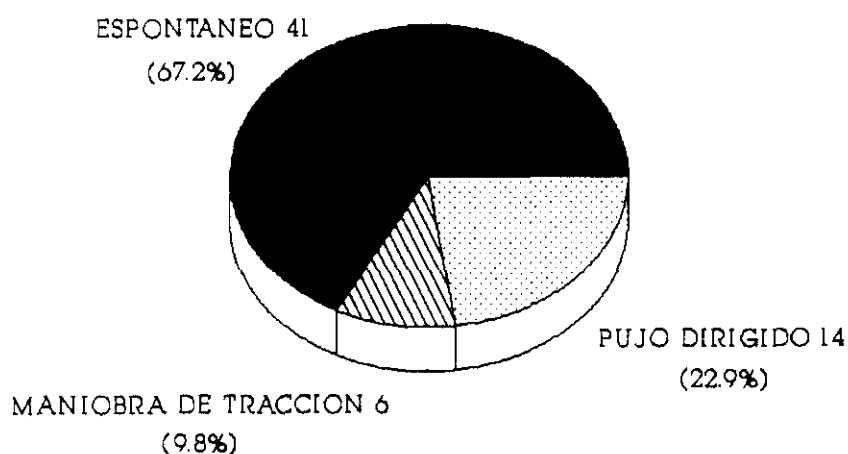
Como se puede observar en los gráficos V.2.8.A y V.2.8.B, la mayor parte de las amniorrexix fueron espontáneas y en dilatación completa. Resulta interesante señalar que todas las inducciones del presente estudio presentaban la peculiaridad de haberse realizado en gestaciones con líquido amniótico disminuido u oligoamnios marcado, lo que justifica que en la mayoría de los casos resultara casi imperceptible la amniorrea, incluso en el momento de la dilatación completa con la concomitante expulsión fetal. También nos parece importante puntualizar que las 4 amniorrexix artificiales se realizaron en dilatación completa y fueron seguidas de inmediata expulsión espontánea fetal.

### V.2.9. VALORACION DEL PERIODO EXPULSIVO

El período expulsivo en las inducciones del segundo trimestre gestacional carece de la trascendencia que presenta en las gestaciones a término. El compromiso de la situación fetal ante un período expulsivo prolongado carece de sentido en las inducciones que han sido objeto de nuestro estudio. Por otro lado, ya hemos referido en el apartado V.2.6, que en la mayor parte de las inducciones del segundo trimestre la expulsión fetal acontece de forma espontánea e inmediata cuando se alcanza la dilatación completa, tanto en primíparas como en multíparas.

Del total de las 61 inducciones realizadas, en 41 pacientes (67,2%) se produjo la expulsión fetal de forma espontánea e inmediata tras finalizar el período de dilatación. En otras 14 pacientes (22,9%) solicitamos los esfuerzos expulsivos voluntarios de la gestante tras constatar la dilatación completa, no obstante el número de pujos dirigidos fue muy escaso puesto que la duración del período expulsivo no superó los 5 minutos en ningún caso. Finalmente, sólo en 6 pacientes (9,8%) y tras dirigir los pujos durante 5 minutos, tuvimos que realizar una maniobra de tracción suave del feto para conseguir su expulsión. Los tipos de expulsivo se esquematizan en el gráfico V.2.9.A.

**GRAFICO V.2.9.A.  
TIPO DE EXPULSIVO**

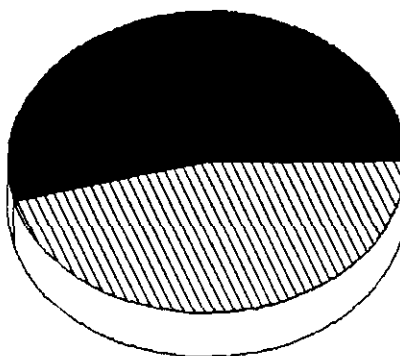


Dado que la duración máxima del período expulsivo en las inducciones del presente estudio no superó en ningún caso los 5 minutos, hemos considerado como despreciable el lapso de tiempo correspondiente a dicho período, siendo el intervalo inducción-expulsión equiparable al intervalo total del período de dilatación.

Respecto a las presentaciones fetales, en el 54,0% de las inducciones realizadas el feto fue expulsado en presentación podálica y en el 45,9% restante en presentación cefálica. No hubo ningún caso de expulsión en "conduplicatio corpore". Los tipos de presentaciones fetales se esquematizan en el gráfico V.2.9.B.

**GRAFICO V.2.9.B.  
TIPO DE PRESENTACION**

PODALICA 33 (54.0%)



CEFALICA 28 (45.9%)

En resumen, la expulsión fetal en este tipo de inducciones fue espontánea en la mayoría de los casos. Nuestra actitud ante el período expulsivo ha sido poco activa, ya que consideramos que las tracciones fetales con maniobras bruscas podrían ser una de las causas de los desgarros y laceraciones cérvico-vaginales descritos en la literatura, sobre todo en el caso de las presentaciones podálicas en las que el polo cefálico es discretamente superior al perímetro abdominal y ofrece mayor resistencia a su paso por el canal blando del parto. En los 6 casos en los que realizamos tracción del feto, ésta se hizo de forma suave, progresiva y sincrónica con el pujo materno dirigido. Actuando de esta manera, en nuestra muestra no registramos ningún tipo de complicación el el período expulsivo.



#### V.2.10. VALORACION DEL PERIODO DE ALUMBRAMIENTO

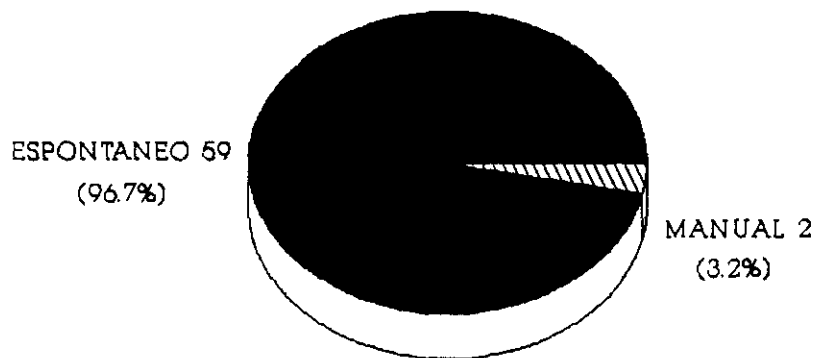
Por lo general, el período de alumbramiento no suele prolongarse más de 10 minutos en los partos de gestantes a término. Transcurrido este tiempo y si no se evidencian los signos de desprendimiento placentario, está justificado practicar una extracción manual de la placenta retenida. Resulta preceptivo administrar una anestesia adecuada a la paciente para poder realizar dicha maniobra de extracción placentaria. Sin embargo, el período de alumbramiento en las inducciones del segundo trimestre de gestación presenta ciertas peculiaridades que le diferencian ostensiblemente del de las gestantes a término. Así, la retención placentaria es un problema importante en este tipo de inducciones. En la literatura, se han descrito porcentajes del 7 al 60% de retenciones placentarias en las inducciones del segundo trimestre (216, 240). El riesgo de hemorragia aumenta con la duración de la retención placentaria, por lo que se ha sugerido que si la placenta no se ha expulsado espontáneamente en las 2 horas siguientes a la expulsión del feto, debe intentarse su extracción, manual o quirúrgicamente.

Nosotros, en nuestro protocolo de inducción en segundo trimestre de gestación, hemos establecido que tras la expulsión fetal se debe mantener una actitud expectante durante un intervalo de tiempo de 60 minutos, durante el cual esperábamos que se produjera el alumbramiento espontáneo. Después de ese intervalo indicábamos la extracción manual de la placenta retenida, para lo cual trasladábamos a la paciente al quirófano. No tuvimos que recurrir a la anestesia general para tal fin, ya que como ya hemos referido todas las inducciones fueron realizadas bajo anestesia epidural. Por tanto, sólo fue necesario administrar una dosis única de bupivacaina (3 cc de bupivacaina al 0,25% + 3 cc de

bupivacaina al 0,50%) a través del catéter epidural, veinte minutos antes de realizar la extracción manual de la placenta y el legrado sistemático posterior.

En las inducciones objeto del presente estudio, el alumbramiento fue espontáneo en 59 pacientes, lo que representa un 96,7% del total de las 61 inducciones realizadas. En las 2 pacientes restantes (3,2%) la placenta quedó retenida, precisando por tanto una extracción manual de la misma. Es necesario puntualizar que en 3 pacientes (4,9%) la placenta quedó retenida en vagina, estando totalmente desprendida. Estos tres casos han sido contabilizados como alumbramientos espontáneos, ya que aunque no se objetivaron los signos clínicos de desprendimiento y las placentas fueron extraídas manualmente de la vagina, estaban totalmente desprendidas de la pared uterina. Los tipos de alumbramiento quedan representados en el gráfico V.2.10.A.

**GRAFICO V.2.10.A.  
TIPO DE ALUMBRAMIENTO**



POBLACION TOTAL 61 INDUCCIONES

Al igual que en el parto a término, una vez finalizado el alumbramiento realizabamos una meticulosa revisión de la placenta y de sus membranas, con objeto de evaluar el grado de dificultad del legrado que íbamos a realizar a continuación de forma sistemática. Máxime en el caso de que se comprobara la existencia de soluciones de continuidad en los cotiledones placentarios o se evidenciara membranas desgarradas.

La duración media del período de alumbramiento para el conjunto de las 61 inducciones realizadas fue de  $22 \pm 19$  minutos (rango entre 0 y 60 minutos).

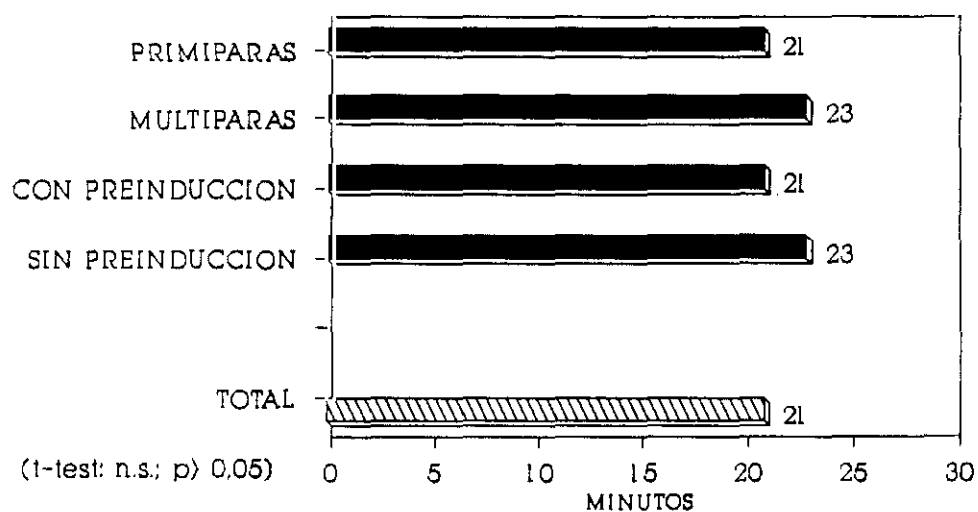
En el grupo de las 32 primíparas la duración media fue de  $21 \pm 20$  minutos (rango entre 0 y 60 minutos) y en el grupo de las 29 multíparas fue de  $23 \pm 17$  minutos (rango entre 0 y 50 minutos). No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (T-TEST: n.s,  $p > 0,05$ ,  $p = 0,68$ ).

En el grupo de las 34 pacientes con preinducción la duración media del período de alumbramiento fue de  $21 \pm 19$  minutos (rango entre 0 y 60 minutos), y en el grupo de las 27 pacientes sin preinducción la duración media de dicho período fue de  $23 \pm 19$  minutos (rango entre 0 y 60 minutos). Al comparar ambos grupos tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa (T-TEST: n.s,  $p > 0,05$ ,  $p = 0,73$ ).

En resumen, se puede concluir que ni el factor paridad ni la preinducción modifican de forma significativa la duración media del período de alumbramiento en este tipo de inducciones. La duración media del período de alumbramiento en los distintos grupos inducidos se muestra en el gráfico V.2.10.B.

La distribución de la duración de los alumbramientos por intervalos de tiempo se pormenoriza en la tabla V.2.10.I.

**GRAFICO V.2.10.B.**  
**DURACION MEDIA DEL PERIODO**  
**DE ALUMBRAMIENTO**



**TABLA V.2.10.I**  
**DISTRIBUCION DE LA DURACION DEL PERIODO DE**  
**ALUMBRAMIENTO POR INTERVALOS DE TIEMPO**

INTERVALO MINUTOS	NUMERO PACIENTES	PORCENTAJE	P. ACUMULADO
0	18	29,5	29,5
5	1	1,6	31,1
10	4	6,6	37,7
15	3	4,9	42,6
20	6	9,8	52,5
30	14	23,0	75,4
40	4	6,6	82,0
45	3	4,9	86,9
50	5	8,2	95,1
60	3	4,9	100,0

Como se puede apreciar en la tabla V.2.10.I, la mayor parte de las pacientes de nuestro estudio (29,5%) presentaron un intervalo del período de alumbramiento de 0 minutos, ya que al alcanzarse la dilatación completa se expulsó en bloque y de forma simultánea el feto, la placenta y las membranas ovulares. En segundo lugar, el intervalo de alumbramiento que siguió en frecuencia fue de 30 minutos. Así, el 23,0% de las pacientes inducidas presentaron un período de alumbramiento de 30 minutos de duración.

También en la tabla V.2.10.I podemos observar como en el 95,1% de las inducciones del presente estudio el alumbramiento tuvo lugar en los 50 minutos que

siguieron a la expulsión fetal. Por último, en sólo 3 pacientes el período de alumbramiento correspondió a un intervalo de 60 minutos. De estas tres pacientes, en dos de ellas se procedió a la extracción manual de la placenta al comprobarse la retención de la misma. En ninguno de los dos casos objetivamos un "engatillamiento" de la placenta por constricción cervical, sino que se trataron de desprendimientos parciales asociados a un cierto grado de acretismo placentario; motivo por el cual, se completó la extracción manual con un legrado cuidadoso de la cavidad uterina.

No constatamos ningún tipo de complicación durante el período de alumbramiento en las inducciones realizadas, al margen del 3,2% de retenciones placentarias ya referidas. Las pérdidas sanguíneas de este período no superaron los límites considerados como fisiológicos, y serán evaluadas en otro apartado del texto al realizarse el análisis de los parámetros hematológicos en las inducciones del nuestro estudio.

### V.2.11. ANALISIS DEL LEGRADO POST-INDUCCION

Finalizado el período de alumbramiento y según se estableció en nuestro protocolo, realizabamos de forma sistemática un legrado en todas las inducciones del segundo trimestre. Los motivos que nos condujeron a esta norma de actuación se basaron en una serie de consideraciones. En primer lugar, como ya se ha referido en el apartado anterior, al revisar la literatura constatamos que las retenciones placentarias constitúan un problema de considerable importancia en este tipo de inducciones. Nosotros, en un primer momento, desconocíamos en qué medida se iba a plantear dicho problema en nuestras pacientes. En segundo lugar, y aunque realizabamos una sistemática y meticulosa inspección de la placenta y membranas ovulares, pretendíamos conseguir un alto nivel de seguridad en nuestras inducciones en lo referente a descartar la posible persistencia de restos coriales o membranas intracavitarios. Por otro lado, dado que todas nuestras inducciones se realizaron bajo anestesia epidural, no planteaba en principio un problema importante el traslado de las pacientes al quirófano para la realización de un legrado suave y cuidadoso; sin la necesidad de someterlas a anestesia general. Muchas veces resulta difícil al cabo de 24 horas realizar un diagnóstico certero de persistencia de restos, ya que con relativa frecuencia es muy estrecho el límite ecográfico entre "la decidua puerperal con algún coagulo intracavitario" y la "verdadera persistencia de escasos restos coriales". Por último, nos pareció que en nuestras pacientes el riesgo intrínseco del legrado era inferior al riesgo de las posibles complicaciones secundarias a la persistencia de restos, tales como hemorragia o endometritis. Por todo ello creemos que es una medida prudente la realización sistemática de un legrado post-inducción en las inducciones del segundo trimestre de gestación.

Los legrados fueron realizados bajo anestesia epidural sin que las pacientes refirieran molestias apreciables. Requirieron la simple administración de una dosis única de

bupivacaina a través del catéter epidural veinte minutos antes de proceder a su realización. Todos los legrados se realizaron bajo venoclisis oxitócica (20 UI de oxitocina en 500 cc de dextrosa al 5%). La utilización de dosis altas de oxitocina obedece a la baja sensibilidad del miometrio a los agentes oxitócicos durante la etapa gestacional en la que se encuentran las inducciones del presente estudio.

En las dos inducciones que precisan alumbramiento manual se realizaron con mayor justificación legrados posteriores, los cuales se practicaron bajo control ecográfico ya que las placentas se obtuvieron muy fragmentadas y quisimos excluir por completo la posibilidad de legrados incompletos.

La técnica del legrado post-inducción requiere, como en cualquier otro tipo de legrado, la exposición del cuello uterino mediante dos valvas, una anterior y otras posterior. Para la prensión del labio anterior del cuello uterino utilizamos pinzas ovales tipo Foerster. Nunca utilizamos pinzas de garfios tipo Museux, con la finalidad de evitar posibles desgarros cervicales. La evacuación de la cavidad uterina se realizó mediante pinzas Winter y de Overstreet para la extracción de restos placentarios, y cucharillas grande y mediana de Bumm y de Recamier para el curetaje de la cavidad uterina. La cucharilla pequeña es más peligrosa que la grande para una posible perforación uterina en el legrado obstétrico. En cuanto a la cucharilla roma o la cortante ambas lo son por igual, pues la posibilidad de la lesión no depende de la calidad del filo sino de la utilización suave y correcta del operador.

Sólo en dos pacientes (3,2%) del total de las 61 inducciones realizadas se objetivó una hemorragia leve post-legrado que cedió con ergotínicos intravenosos y unos minutos de masaje uterino. No se registró ningún caso de atonía uterina postlegrado y jamás tuvimos que recurrir al empleo de PG  $F_2\alpha$  intramuscular o intravenosa.

Tampoco hemos tenido complicaciones en el transcurso del acto quirúrgico. Sin embargo, procuramos no realizar un curetaje demasiado agresivo que pudiera originar el



denominado *síndrome de Asherman*, por el desarrollo posterior de sinequias uterinas. En la mayor parte de las pacientes se obtuvieron restos deciduo-coriales en cantidad escasa-moderada, aún en aquellos casos en los que la inspección de la placenta y membranas ovulares parecía completa. Pero sobre todo, lo que más ha reforzado nuestra actitud ha sido la evaluación posterior de los resultados clínicos y analíticos del puerperio inmediato en las pacientes de nuestro estudio, que serán analizadas de forma pormenorizada en otro apartado del texto.

También es importante reseñar que la realización del legrado post-inducción nos permitió una inspección cuidadosa y detallada del canal blando. Siendo posible realizar un correcto despistaje de posibles desgarros o laceraciones cérvico-vaginales, a veces presentes en este tipo de inducciones. Así, hemos podido comprobar la completa integridad del canal blando en el 100% de las inducciones del presente estudio.

Finalizado el legrado, mantuvimos de forma profiláctica la venoclisis oxitócica durante otras 6 horas.

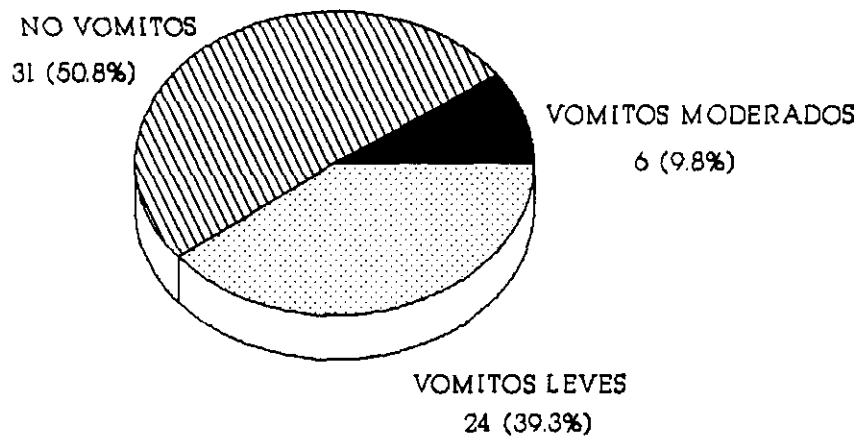
### **V.3. ANALISIS DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS GASTROINTESTINALES DE LAS PROSTAGLANDINAS**

Desde que surgió con Karim (23) la primera aplicación clínica de las prostaglandinas hasta el momento actual, todos los esfuerzos se han dirigido al objetivo de conseguir los mejores resultados con los mínimos efectos secundarios. Los efectos colaterales tales como náuseas, vómitos y diarrea se han considerado característicos del empleo de las prostaglandinas, y se deben al efecto estimulador que aquéllas ejercen no sólo en la musculatura uterina sino también en el músculo liso del tracto gastrointestinal. Al revisar la bibliografía hemos podido constatar una cierta discrepancia entre los distintos autores al referirse a la incidencia de tales efectos secundarios gastrointestinales, ya que dependen de la dosis y tipo de prostaglandina utilizada, del método o vía de administración y de factores individuales. Durante los últimos años se ha ido perfeccionando de forma progresiva el manejo de las prostaglandinas y paralelamente han ido surgiendo nuevos análogos de las mismas, con lo que se ha conseguido disminuir en gran medida los efectos adversos de estas sustancias. Aunque en el capítulo siguiente se discutirá con mayor profusión lo referente a este apartado. En este momento es necesario puntualizar que nosotros, basándonos tanto en la bibliografía como en nuestra experiencia anterior en el manejo de la PG E<sub>2</sub>, protocolizamos la utilización sistemática de premedicación antiemética a fin de minimizar en la medida de lo posible la intensidad y la frecuencia de los vómitos durante el proceso de inducción en nuestras pacientes. La premedicación se realizó con Metoclopramida en venoclisis (20 mgr en 500 cc de suero glucosado al 5%), comenzando con dosis profilácticas 30 minutos antes de iniciarse la administración de PG E<sub>2</sub> intravenosa, y continuando con pauta dosis-respuesta según la sintomatología de la paciente.

Del total de las 61 inducciones realizadas en el presente estudio 31 pacientes, lo que representa un 50,8%, no presentaron vómitos durante el proceso de inducción. Otras 24 pacientes, lo que supone un 39,3%, presentaron algún episodio aislado de vómitos que fueron calificados de "leves". Las 6 pacientes restantes, lo que corresponde a un 9,8%, presentaron vómitos que bien por su frecuencia (dos o más episodios en el transcurso de la inducción) o bien por su intensidad fueron calificados de "moderados". Ninguna paciente presentó lo que pudiéramos calificar de vómitos "graves" o "incoercibles", bien por su frecuencia (más de 4 episodios de vómitos a lo largo del proceso inductor) o bien por su marcada intensidad. La incidencia y el tipo de vómitos en nuestras inducciones se representa en el gráfico V.3.A y en la tabla V.3.I.

En resumen, como puede observarse en la tabla V.3.I el 90,2% del total de las gestantes inducidas no presentaron vómitos o tuvieron vómitos leves, y sólo el 9,8% presentaron vómitos moderados.

**GRAFICO V.3.A.  
INCIDENCIA Y TIPO DE VOMITOS**



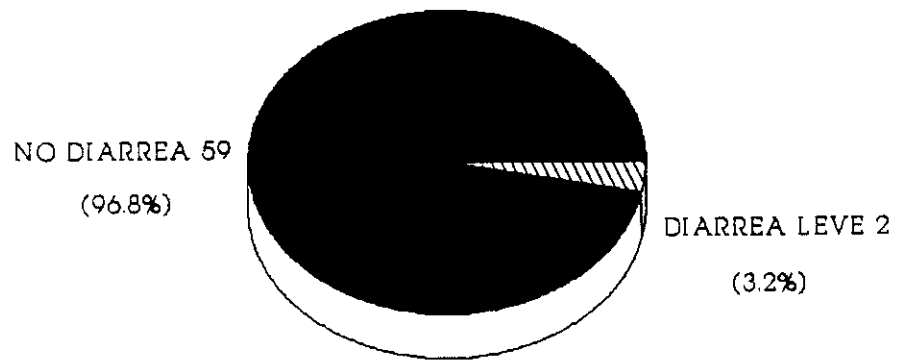
POBLACION TOTAL 61 PACIENTES

**TABLA V.3.I**  
**TASA PORCENTUAL DE INCIDENCIA Y TIPO DE VOMITOS**

	NUMERO	PORCENTAJE	P.ACUMULADO
NO VOMITOS	31	50,8%	50,8%
VOMITOS LEVES	24	39,3%	90,2%
VOMITOS MODERADOS	6	9,8%	100,0%
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

Con respecto a la diarrea, que es el otro síntoma gastrointestinal atribuido a las prostaglandinas, la incidencia fue muy baja en las pacientes de nuestro estudio a pesar de que no utilizamos de forma sistemática premedicación antidiarreica. Así, en la totalidad de las inducciones realizadas sólo se registró este efecto colateral en 2 pacientes, lo que representa una incidencia del 3,2% del total de las 61 gestantes inducidas. En ambas pacientes se presentó un único episodio diarreico de pequeña intensidad, que sobrevino a las 9 horas del comienzo de la inducción en una de las pacientes y a las 12 horas en la otra. En ningún caso se repitió el episodio y no fue necesario instaurar terapia antidiarreica. (Gráfico V.3.B).

**GRAFICO V.3.B.  
INCIDENCIA DE DIARREA**



POBLACION TOTAL 61 PACIENTES

#### **V.4. ANALISIS DEL EFECTO HIPERPIREXICO DE LAS PROSTAGLANDINAS**

La hiperpirexia transitoria es otro síntoma habitual de las prostaglandinas, por tanto según estaba protocolizado en nuestro servicio, se realizó en todas las pacientes un control horario de temperatura durante el proceso de inducción y en las dos horas siguientes al mismo. Así, los profesionales de enfermería registraron de forma pormenorizada el resultado de cada control térmico en una hoja-gráfico, lo cual nos ha permitido evaluar las temperaturas máximas alcanzadas y los incrementos termométricos durante la inducción.

##### **V.4.1. TEMPERATURA MAXIMA ALCANZADA**

La temperatura máxima alcanzada en cada paciente, los porcentajes de los valores termométricos máximos para el conjunto de las inducciones realizadas y los porcentajes acumulados se pormenorizan en la tabla V.4.1.I.

La temperatura máxima media alcanzada en el total de las 61 pacientes inducidas fue de  $37,6 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$  (rango entre  $36,7^{\circ}\text{C}$  y  $39^{\circ}\text{C}$ ).

**TABLA V.4.1.I**  
**PORCENTAJE DE VALORES TERMOMETRICOS MAXIMOS EN EL**  
**TRANSCURSO DE LAS INDUCCIONES REALIZADAS**

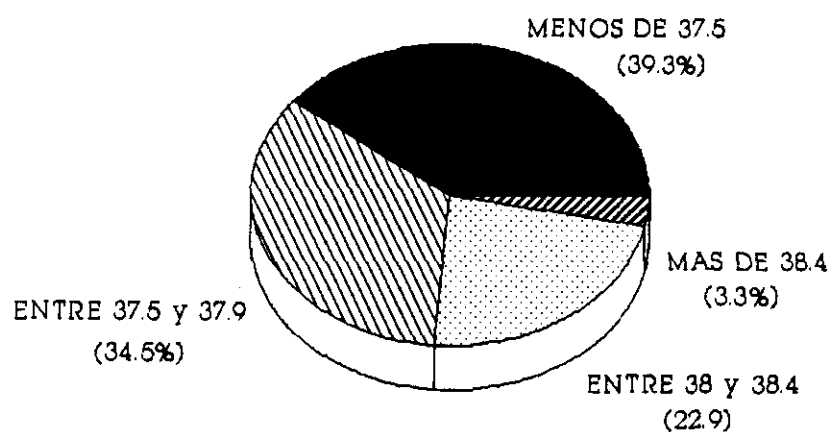
TEMPERATURA MAXIMA (°C)	NUMERO PACIENTES	PORCENTAJE	P. ACUMULADO
36,7	1	1,6	1,6
36,9	1	1,6	3,3
37,0	2	3,3	6,6
37,1	4	6,6	13,1
37,2	5	8,2	21,3
37,3	6	9,8	31,1
37,4	5	8,2	39,3
37,5	4	6,6	45,9
37,6	4	6,6	52,5
37,7	4	6,6	59,0
37,8	7	11,5	70,5
37,9	2	3,3	73,8
38,0	5	8,2	82,0
38,1	2	3,3	85,2
38,2	3	4,9	90,2
38,3	3	4,9	95,1
38,4	1	1,6	96,7
39,0	2	3,3	100,0
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Para una mejor evaluación de los resultados de este apartado hemos agrupado los valores termométricos máximos en intervalos, según se expone en la tabla V.4.1.II y en el gráfico V.4.1.A.

**TABLA V.4.1.II**  
**PORCENTAJE POR INTERVALOS DE TEMPERATURA MAXIMA**  
**ALCANZADA**

TEMPERATURA MAXIMA (°C)	NUMERO PACIENTES	PORCENTAJE	P. ACUMULADO
MENOS DE 37,5	24	39,5	39,3
ENTRE 37,5 Y 37,9	21	34,5	73,8
ENTRE 38 Y 38,4	14	22,9	96,7
MAS DE 38,4	2	3,3	100,0
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

**GRAFICO V.4.1.A.**  
**PORCENTAJE POR INTERVALOS DE**  
**TEMPERATURA MAXIMA ALCANZADA**





Como se puede observar en la tabla V.4.1.II y en el gráfico V.4.1.A, 24 pacientes, lo que representa un 39,3%, presentaron temperaturas máximas inferiores a 37,5°C a lo largo del proceso de inducción. Otras 21 pacientes (34,5%) presentaron temperaturas máximas entre 37,5°C y 37,9°C; otras 14 pacientes (22,9%) alcanzaron temperaturas máximas entre 38,0°C y 38,4°C; y por último, sólo 2 pacientes presentaron temperaturas máximas de más de 38,5°C. Al analizar los porcentajes acumulados se puede concluir que el 73,8% de las pacientes inducidas presentaron temperaturas máximas que no superaron los 37,9°C durante el proceso de inducción, ni en las 2 horas de control postinducción.

#### V.4.2. ANALISIS DEL INCREMENTO TERMOMETRICO DURANTE LA INDUCCION

Para intentar hacer una mayor aproximación al problema, analizamos también en cada paciente el incremento diferencial termométrico entre la temperatura basal que presentaba la gestante antes de iniciarse la administración intravenosa de PG E2 y la temperatura máxima alcanzada durante el proceso inductor.

Los incrementos termométricos durante la inducción en cada paciente, los porcentajes de los mismos para el conjunto de inducciones realizadas y los porcentajes acumulados se pormenorizan en la tabla V.4.2.I.

**TABLA V.4.2.I**  
**PORCENTAJES DE INCREMENTOS TERMOMETRICOS EN LAS**  
**INDUCCIONES REALIZADAS**

INCREMENTO DE TEMPERATURA (°C)	NUMERO PACIENTES	PORCENTAJE	P. ACUMULADO
0,2	1	1,6	1,6
0,3	4	6,6	8,2
0,4	3	4,9	13,1
0,5	6	9,8	23,0
0,6	3	4,9	27,9
0,7	2	3,3	31,1
0,8	5	8,2	39,3
0,9	2	3,3	42,6
1,0	7	11,5	54,1
1,1	4	6,6	60,7
1,2	6	9,8	70,5
1,3	2	3,3	73,8
1,4	2	3,3	77,0
1,5	3	4,9	82,0
1,6	2	4,9	85,2
1,7	1	1,6	86,9
1,8	2	3,3	90,2
1,9	2	3,3	93,4
2,2	1	1,6	95,1
2,3	2	3,3	98,4
2,5	1	1,6	100,0
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

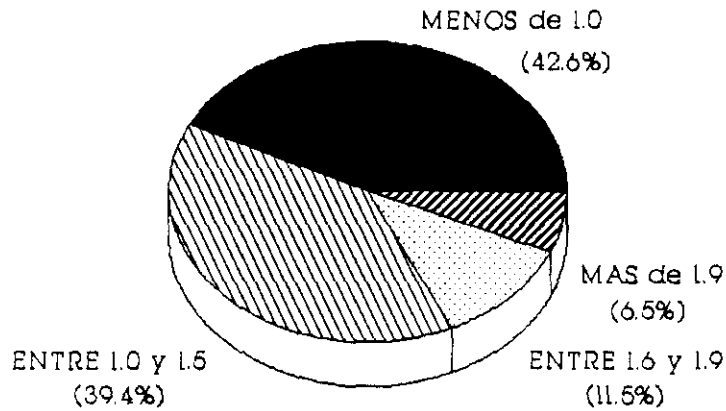
El incremento termométrico medio para el conjunto de las 61 pacientes inducidas fue de  $1,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  (rango entre 0,2 y  $2,5^{\circ}\text{C}$ ).

En la tabla V.4.2.II y en el gráfico V.4.2.A se exponen los incrementos termométricos por intervalos de las inducciones del presente estudio.

**TABLA V.4.2.II**  
**PORCENTAJES POR INTERVALOS DEL INCREMENTO DE**  
**TEMPERATURA**

INCREMENTO TEMPERATURA ( $^{\circ}\text{C}$ )	NUMERO PACIENTES	PORCENTAJE (%)	P. ACUMULADO (%)
MENOS DE 1,0	26	42,6	42,6
ENTRE 1,0 Y 1,5	24	39,4	82,0
ENTRE 1,6 Y 1,9	7	11,5	93,5
MAS DE 1,9	4	6,5	100,0
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

**GRAFICO V.4.2.A.  
PORCENTAJE POR INTERVALOS DEL  
INCREMENTO DE TEMPERATURA**

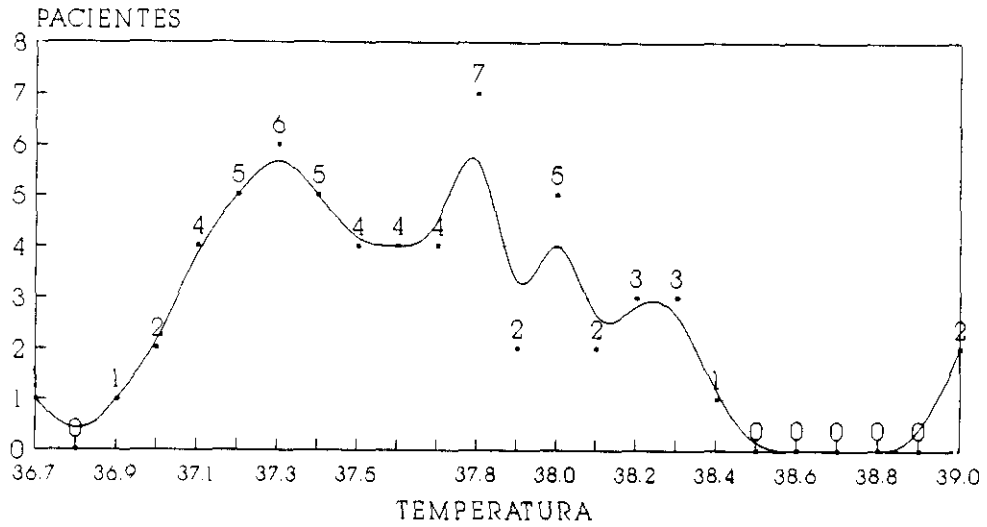


Como se puede observar en la tabla V.4.2.II y en el gráfico V.4.2.A, el 42,6% de las pacientes de nuestro estudio presentaron un incremento térmico de menos de 1,0°C durante la inducción. El 39,4% presentaron un incremento térmico entre 1,0 y 1,5°C. Por tanto, según lo anteriormente expuesto el 82,0% de las gestantes inducidas presentaron elevaciones de temperatura no superiores a 1,5°C. Otras 7 pacientes (11,5%) tuvieron incrementos térmicos entre 1,6 y 1,9°C; y por último, sólo 4 pacientes (6,5%) presentaron incrementos térmicos de más de 1,9°C.

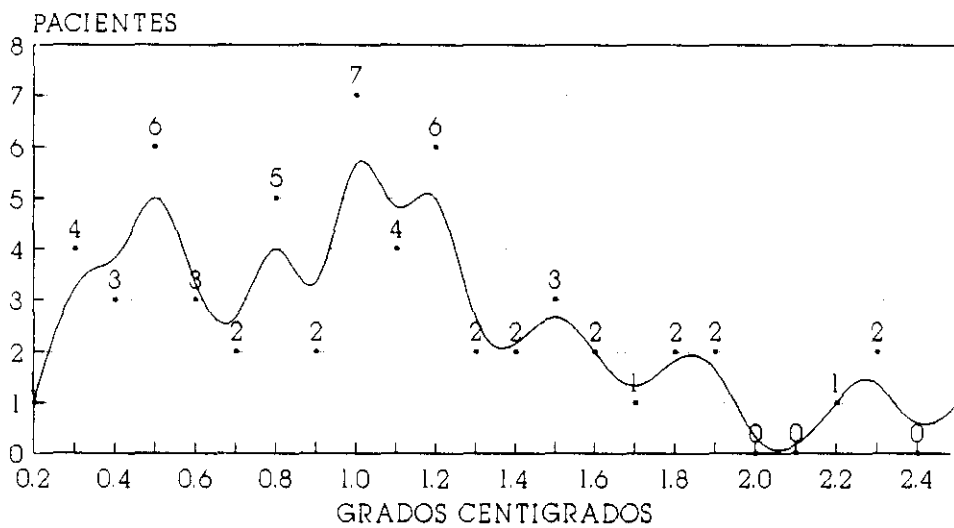
Finalmente es importante reseñar que los incrementos térmicos, incluso aquéllos que superaron los 1,9°C, fueron transitorios en el 100% de las inducciones. De hecho en la totalidad de las pacientes la gráfica térmica retornó a los valores basales transcurridos las 2 horas postinducción.

Las curvas de frecuencia de temperatura máxima alcanzada y de incrementos termométricos se observan en los gráficos V.4.2.B y V.4.2.C respectivamente.

**GRAFICO V.4.2.B.**  
**CURVA DE FRECUENCIA DE TEMPERATURA**  
**MAXIMA ALCANZADA DURANTE LA INDUCCION**



**GRAFICO V.4.2.C.**  
**CURVA DE FRECUENCIA DE INCREMENTOS**  
**TERMOMETRICOS DURANTE LA INDUCCION**



## **V.5. ANALISIS DE LA INCIDENCIA DE OTROS EFECTOS SECUNDARIOS DE LAS PROSTAGLANDINAS**

En la literatura se han comunicado otros efectos secundarios de las prostaglandinas tales como broncoespasmo, rotura uterina, parestesias, convulsiones, dolor torácico retroesternal. En nuestras gestantes no se registró ningún caso de los mencionados efectos colaterales, quizás porque realizamos una cuidadosa selección de las pacientes que constituyeron finalmente la muestra. Así, excluimos del presente método inductor a las gestantes con historia de asma bronquial, epilepsia, glaucoma, y a aquéllas con cirugía uterina previa por el riesgo que podía suponer las contracciones uterinas prolongadas. Tampoco aplicamos el método a pacientes con patología renal o hepática grave (por posible interferencia en el metabolismo inactivador de las prostaglandinas), ni en pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Por último, también se han referido otros efectos colaterales prostaglandínicos del tipo de rubor facial y eritema venoso con dolor local en el lugar de la perfusión. En nuestra casuística se observó rubor facial leve en 5 pacientes, lo que supone una incidencia de 8,1% del total de gestantes inducidas. Con respecto al eritema venoso local, se registró en solo 4 pacientes, que representa una incidencia de 6,5% del total. En ningún caso refirieron dolor local, sin embargo es necesario resaltar que nosotros procedimos a la aplicación tópica de un heparinoide semisintético del tipo de thrombocid<sup>®</sup> en cuanto se objetivaba la aparición de un leve eritema local. La simple administración de una pequeña cantidad de esta pomada en el lugar de la perfusión prostaglandínica consiguió que en la totalidad de las pacientes desapareciera el eritema en el transcurso de unas horas, ya que el preparado ejerce un moderado efecto antiinflamatorio, activa la fibrinólisis y aumenta el riego sanguíneo local facilitando así la eliminación de las sustancias tóxicas. Por tanto, este efecto colateral no

planteó inconveniente alguno en nuestras pacientes, ni tampoco el referido rubor facial que también desapareció de forma espontánea en todas las gestantes, durante las primeras horas postinducción. En el apartado de discusión del texto, se analizarán las peculiaridades y los posibles motivos de la baja incidencia de flebitis en nuestras pacientes.

Por último, en nuestro colectivo no se registraron alteraciones cardiovasculares significativas. Sólo se constató una taquicardia leve transitoria en el 53,7% de las pacientes. Estos aspectos serán analizados y discutidos de forma pormenorizada en el capítulo siguiente del texto.



## **V.6. ANALISIS DE LOS PARAMETROS HEMATOLOGICOS**

En este apartado nos proponemos analizar las posibles variaciones que pueden sufrir determinados parámetros hematológicos, susceptibles de modificarse durante el proceso inductor; especialmente aquéllos que en la literatura se han relacionado de forma directa o indirecta con la administración de la PG E<sub>2</sub> para la consecución del mismo.

### **V.6.1. VARIACIONES EN EL HEMATOCRITO Y EN LA HEMOGLOBINA**

Para evaluar las pérdidas sanguíneas en este tipo de inducciones, analizamos de forma comparativa los valores del hematocrito y de la hemoglobina antes del comienzo de la inducción y en el puerperio inmediato en cada una de las inducciones realizadas. De esta manera, pudimos cuantificar el descenso de ambos parámetros en el transcurso del proceso.

El descenso medio del valor del hematocrito para el conjunto de las 61 pacientes inducidas fue de  $1,9 \pm 0,6\%$  (rango entre 1,0 y 4,7%).

En la tabla V.6.1.I se pormenorizan las disminuciones del hematocrito constatadas en el transcurso del total de inducciones realizadas.

**TABLA V.6.1.I**  
**DESCENSOS EN PUNTAJE DE LOS VALORES DEL HEMATOCRITO EN**  
**EL TOTAL DE INDUCCIONES**

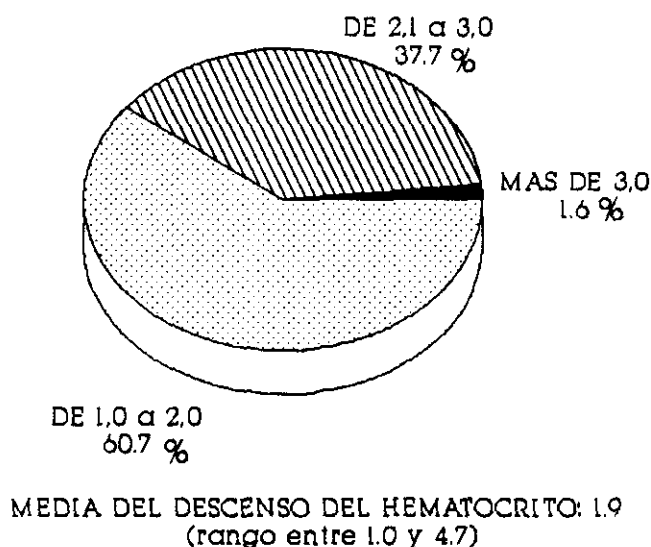
DESCENSO EN HCTO (%)	NUMERO PACIENTES	PORCENTAJE (%)	P. ACUMULADO (%)
1,0	5	8,2	8,2
1,1	1	1,6	9,8
1,2	5	8,2	18,2
1,3	7	11,5	29,5
1,5	6	9,8	39,3
1,7	5	8,2	47,5
1,8	1	1,6	49,2
1,9	2	3,3	52,5
2,0	5	8,2	60,7
2,1	3	4,9	65,6
2,2	6	9,8	75,4
2,3	2	3,3	78,7
2,5	3	4,9	83,6
2,6	1	1,6	85,2
2,8	2	3,3	88,5
2,9	4	6,6	95,1
3,0	2	3,3	98,4
4,7	1	1,6	100,0
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Como se puede observar en la tabla V.6.1.I, el 60,7% de las pacientes presentaron un descenso en el hematocrito igual o inferior a 2 puntos. Así mismo, es destacable que sólo 1 paciente (1,6%) tuvo una disminución del hematocrito superior a 3,0 puntos.

Por otro lado, si analizamos los porcentajes del descenso del hematocrito por intervalos (gráfico V.6.1.A), observamos que el mayor porcentaje de pacientes (60,7%) presentaron una disminución del valor del hematocrito situada entre 1,0 y 2,0 puntos. En el 37,7% de las pacientes el descenso del hematocrito se situó entre 2,1 y 3,0 puntos; y por último, sólo una paciente, lo que representa el 1,6% del total, presentó una disminución del hematocrito superior a 3,0 puntos. Dicha paciente corresponde al rango máximo de la media que se situa en un descenso de 4,7 puntos.

Según estos resultados, podemos concluir que las pérdidas hemáticas en este tipo de inducciones son, en general, similares a las pérdidas consideradas como fisiológicas en un parto eutócico a término.

**GRAFICO V.6.1.A.  
PORCENTAJES DEL DESCENSO DEL  
HEMATOCRITO POR INTERVALOS**



De forma paralela que para el hematocrito, hemos comparado los valores de la hemoglobina antes y después del proceso de inducción. Los descensos de los valores de la hemoglobina en la totalidad de inducciones realizadas se exponen en la tabla V.6.1.II.

**TABLA V.6.A.II**  
**DESCENSOS EN PUNTAJE DE LOS VALORES DE LA HEMOGLOBINA**  
**EN EL TOTAL DE INDUCCIONES**

DESCENSO EN HEMOGLOBINA (gr %)	NUMERO PACIENTES	PORCENTAJE (%)	P. ACUMULADO (%)
0,3	6	9,8	9,8
0,4	7	11,5	21,3
0,5	6	9,8	31,1
0,6	4	6,6	37,7
0,7	3	4,9	42,6
0,8	7	11,5	54,1
0,9	2	3,3	57,4
1,0	9	14,8	72,1
1,1	6	9,8	82,0
1,2	1	1,6	83,6
1,3	3	4,9	88,5
1,5	3	4,9	93,4
1,9	4	6,6	100,0
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

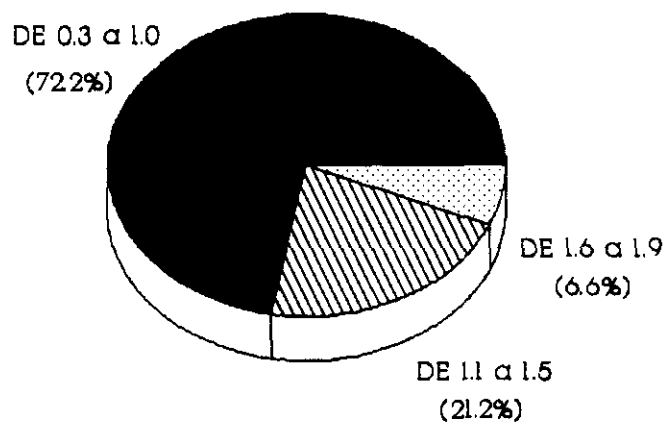
El descenso medio del valor de la hemoglobina para el conjunto de las 61 pacientes inducidas fue de  $0,8 \pm 0,4$  gr % (rango entre 0,3 y 1,9 gr %).

Como se puede apreciar en la tabla V.6.1.II, el 57,4% de las pacientes tuvieron descensos en el valor de la hemoglobina iguales o inferiores a 0,9 puntos (gr %) y ninguna paciente presentó un descenso superior a 1,9 puntos.

Al analizar estos resultados por intervalos (gráfico V.6.1.B), podemos concluir que el 72,2% de las pacientes presentaron una disminución del valor de la hemoglobina situado entre 0,3 y 1,0 puntos. En el 21,2% de las pacientes el descenso de la hemoglobina correspondió al intervalo de 1,1 a 1,5 puntos; y por último, sólo 4 pacientes (6,6%) presentaron un descenso de la hemoglobina de 1,6 puntos, lo que corresponde al rango máximo de la media de los descensos para el total de inducciones realizadas.

Estos resultados apoyan la misma conclusión establecida al analizar los resultados del descenso del valor del hematocrito. Según ambos resultados, parece que en este tipo de inducciones las pérdidas sanguíneas son superponibles a las consideradas como normales en el parto de gestantes a término, que oscilan entre 500 y 600 c.c.

**GRAFICO V.6.1.B.  
PORCENTAJES DEL DESCENSO DE LA  
HEMOGLOBINA POR INTERVALOS**



MEDIA DEL DESCENSO DE LA HEMOGLOBINA: 0.8  
(rango entre 0.3 y 1.9)

## V.6.2. EVALUACION DE LOS PARAMETROS HEMATOLOGICOS REFERENTES A LOS MECANISMOS DE LA COAGULACION

Es un hecho conocido y ampliamente constatado que en las inducciones del segundo trimestre realizadas mediante las técnicas clásicas (instilación intraamniótica de solución salina hipertónica o urea hiperosmolar), una de las complicaciones de mayor trascendencia es la alteración de la coagulación con el consiguiente desarrollo de una coagulación intravascular diseminada (CID). Es por ello que nos propusimos analizar en el presente trabajo la incidencia de este tipo de complicación en nuestra muestra. Nosotros hemos empleado un método inductor distinto a los clásicos referidos, ya que utilizamos como estimulante de la contractilidad uterina la PG E<sub>2</sub>, administrada por vía intravenosa.

Para cumplir nuestro objetivo, evaluamos los parámetros hematológicos que de forma directa o indirecta se relacionan con el mecanismo de la coagulación. Así cuantificamos las posibles variaciones del número de plaquetas, del tiempo de protombina, de la actividad parcial de tromboplastina, del nivel de fibrinógeno y de PDF (productos de degradación del fibrinógeno) antes y después del proceso de inducción. En nuestra serie no se registraron alteraciones relevantes de ninguno de estos parámetros, y nunca tuvimos evidencia analítica de la aparición de una coagulopatía de consumo, ya que no se constataron variaciones en el número de plaquetas, ni en el PTA (actividad parcial de tromboplastina). Además los valores del fibrinógeno, como se puede apreciar en la tabla V.6.2.I, fueron estrictamente normales en todos los casos; sin constatarse caídas patológicas. Tampoco hubo elevación de los productos de degradación del fibrinógeno.

El nivel medio de fibrinógeno para el conjunto de las 61 inducciones realizadas en el presente estudio fue de  $349 \pm 47$  mgr % (rango entre 228 y 492 mgr %).

**TABLA V.6.2.I**  
**CUANTIFICACION DE LOS NIVELES DE FIBRINOGENO EN LAS**  
**INDUCCIONES**

FIBRINOGENO (mgr %)	NUMERO PACIENTES	PORCENTAJE (%)	P. ACUMULADO (%)
228	1	1,6	1,6
261	1	1,6	3,3
288	1	1,6	4,9
290	1	1,6	6,6
295	1	1,6	8,2
300	6	9,8	18,0
303	1	1,6	19,7
310	3	4,9	24,6
311	1	1,6	26,2
316	2	3,3	29,5
328	1	1,6	31,1
330	2	3,3	34,4
332	2	3,3	37,7
343	3	4,9	42,6
344	3	4,9	47,5
345	4	6,6	54,1
360	1	1,6	55,7
361	4	6,6	62,3
364	3	4,9	67,2
366	3	4,9	72,1
369	1	1,6	73,8
371	2	3,3	77,0
380	1	1,6	78,7
390	5	8,2	86,9
410	4	6,6	93,4
417	1	1,6	95,1
460	2	3,3	98,4
492	1	1,6	100,0
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

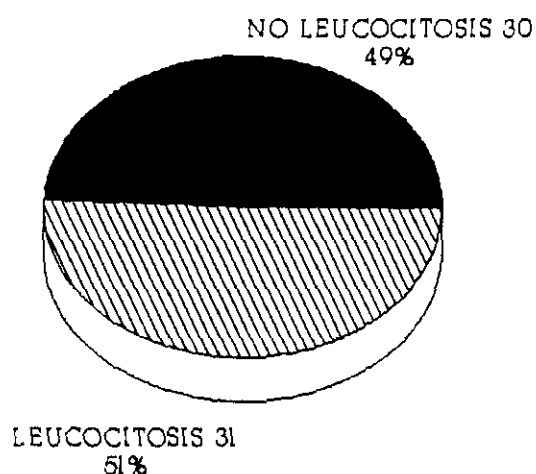
### V.6.3. EVALUACION DE LA INCIDENCIA DE LEUCOCITOSIS

Se procedió también a analizar la incidencia de leucocitosis a lo largo del proceso inductor en las pacientes objeto de nuestro estudio. Dadas las modificaciones hematológicas que se producen durante la gestación y en el parto eutócico a término, según las cuales se acepta como normal una ligera leucocitosis que puede llegar a incluso superar los 15.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> en el parto. Nosotros hemos convenido contabilizar como leucocitosis a aquellos recuentos que superaron los 15.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>. Si bien resulta destacable que en nuestro estudio, dentro del grupo que presentó leucocitosis no se registró ningún caso de lo que pudieramos catalogar de leucocitosis grave, con recuentos superiores a 20.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>.

En nuestra serie 31 pacientes, lo que representa el 50,8% del total presentaron leucocitosis. Las 30 pacientes restantes (49,2%) no tuvieron leucocitosis durante la inducción. Sin embargo, en el 100% de los casos la elevación de la cifra de leucocitos fue transitoria, descendiendo el recuento leucocitario a niveles inferiores a 15.000 leucocitos en las primeras 24 horas del puerperio. En el gráfico V.6.3.A queda representada la incidencia de leucocitosis en nuestra muestra.



**GRAFICO V.6.3.A.  
INCIDENCIA DE LEUCOCITOSIS  
DURANTE LA INDUCCION**



Para tratar de averiguar si la leucocitosis estaba relacionada con la dosis total de PG E<sub>2</sub> administrada, determinamos la dosis media de PG E<sub>2</sub> recibida en el grupo de pacientes que presentaron leucocitosis y en el grupo con recuento leucocitario definido como normal. Así, en el grupo de las 31 pacientes que presentaron leucocitosis, la dosis media de PG E<sub>2</sub> recibida fue de  $5.141 \pm 1.879$  microgramos; mientras que en el grupo de las 30 gestantes que no tuvieron leucocitosis, la dosis total media de PG E<sub>2</sub> administrada fue de  $4.834 \pm 1.887$  microgramos. Aunque el grupo de pacientes con leucocitosis recibió una dosis total media de PG E<sub>2</sub> más alta que el grupo sin leucocitosis, la comparación entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa (T-TEST: n.s,  $p = 0,52$ ). Por ello podemos concluir que no existe relación entre la incidencia de leucocitosis y la dosis total de PG E<sub>2</sub> administrada.

## V.7. EVALUACION DEL PUERPERIO

En nuestras inducciones, el puerperio ha cursado con normalidad en 60 pacientes, que representa el 98,4% del total de gestantes inducidas. El criterio de normalidad ha estado fundamentado en parámetros clínicos y analíticos que permiten realizar un correcto despistaje de las complicaciones puerperales.

Como ya se ha comentado en el apartado V.2.11, hemos realizado de forma sistemática un legrado tras el alumbramiento. Sólo en 2 pacientes (3,2%) se objetivó una leve hemorragia postlegrado, que cedió con ergotínicos intravenosos y unos minutos de masaje uterino. No se registró ningún caso de atonía uterina postlegrado y pudimos comprobar la completa integridad del canal blando en el 100% de las pacientes inducidas.

En el puerperio inmediato todas las pacientes recibieron de forma lectiva un tratamiento con metilergometrina oral (0,2 mgr/8 h.), y se realizó también de forma sistemática un control ecográfico en el primer día puerperal. Cuando en este control se objetivaron coágulos intracavitarios o presencia de escasa cantidad de restos coriales, se prescribió una pauta adicional de venoclisis oxitócica durante 24 horas, tras las cuales repetimos el estudio ecográfico. Esto aconteció en 5 pacientes, lo que representa un 8,2% del total de inducciones realizadas. En 4 de ellas la evolución clínica y ecográfica fue satisfactoria, y sólo 1 paciente (1,6%) tuvo que ser relegada en el segundo día de puerperio por la persistencia de restos intracavitarios. Dicho legrado se realizó sin incidencias y bajo control oxitócico, obteniéndose moderada cantidad de material deciduo-corial que se confirmó posteriormente en el estudio anatomopatológico. La paciente fue dada de alta en estado satisfactorio 24 horas después y con tratamiento electivo de metilergometrina oral.

En nuestra muestra el 100% de las pacientes permanecieron apiréticas durante el periodo puerperal, tampoco se objetivaron síntomas ni signos clínico-analíticos sugestivos de endometritis puerperal. Por ello nuestras pacientes no precisaron antibioticoterapia.

Durante la estancia hospitalaria de las pacientes, se realizaron los cuidados puerperales habituales y los controles analíticos. Se descartó leucocitosis puerperal en el 100% de los casos. Por otro lado, se instauró en cada paciente una terapia antianémica adecuada, según los valores del hematocrito, de la hemoglobina y del volumen corpuscular medio. También es necesario puntualizar, que se prescribió de forma sistemática terapia con bromocriptina oral (2,5 mgr cada 12 horas, durante 14 días) y se realizó profilaxis anti-D en los casos de incompatibilidad Rh.

También quisimos evaluar los posibles desajustes psicológicos que con frecuencia surgen en el período puerperal y de forma especial en estas pacientes. Como ya se ha expuesto en el apartado de material y métodos, una psicólogo del departamento de salud mental de nuestro área de salud, se encargó de realizar una entrevista pre y postinducción a cada paciente de nuestro estudio, con la finalidad de prestar apoyo psicológico. De forma paralela, se evaluó la posible necesidad de seguimiento posterior en algunas de las pacientes.

Para finalizar este apartado, es necesario señalar que en el momento del alta hospitalaria todas las pacientes quedaban citadas para una revisión en la consulta externa del hospital, al cabo de 40 días. En la mencionada revisión se pudo evaluar de forma definitiva el puerperio de las pacientes y se revisó también el informe anatómo-patológico del feto y de la placenta. Desafortunadamente un pequeño porcentaje de pacientes no acudió a esta revisión porque, como ya se ha expuesto en el capítulo IV.1.2, la procedencia de la mayoría de las pacientes extralimitaba los límites de demarcación de la Comunidad Autónoma de Madrid. De cualquier modo, según nos informaron los centros de procedencia de estas pacientes, no tenemos constancia de ningún tipo de complicación ulterior al alta hospitalaria. La totalidad

de las pacientes que pudieron ser evaluadas por nosotros en la consulta presentaron una exploración ginecológica estrictamente normal, la anamnesis no evidenció patología puerperal alguna y el 100% de las pacientes habían presentado su primera menstruación normal postinducción.

Como ya expusimos en el apartado de material y métodos, se aconsejó a todas las pacientes que acudieran a una consulta de diagnóstico prenatal, en sus centros de referencia.

En la tabla V.7.I se pormenorizan las incidencias de las complicaciones clínicas o analíticas del período puerperal en el total de inducciones realizadas en el presente estudio.

**TABLA V.7.I**  
**INCIDENCIA DE COMPLICACIONES PUERPERALES**

TIPO DE COMPLICACION	NUMERO PACIENTES	PORCENTAJE (%)
FIEBRE	1	0%
HEMORRAGIA POST-PARTO GRAVE (ATONIA UTERINA)	0	0%
HEMORRAGIA PUERPERAL TARDIA	0	0%
ENDOMETRITIS	0	0%
PERSISTENCIA ECOGRAFICA DE RESTOS	5	8.2%
REQUERIMIENTO ADICIONAL DE VENOCLISIS OXITOCICA	5	8.2%
REQUERIMIENTO RE-LEGRADO	1	1.6%
LEUCOCITOSIS PUERPERAL	0	0%
OTRAS	0	0%
<b>POBLACION TOTAL 61 INDUCCIONES</b>		

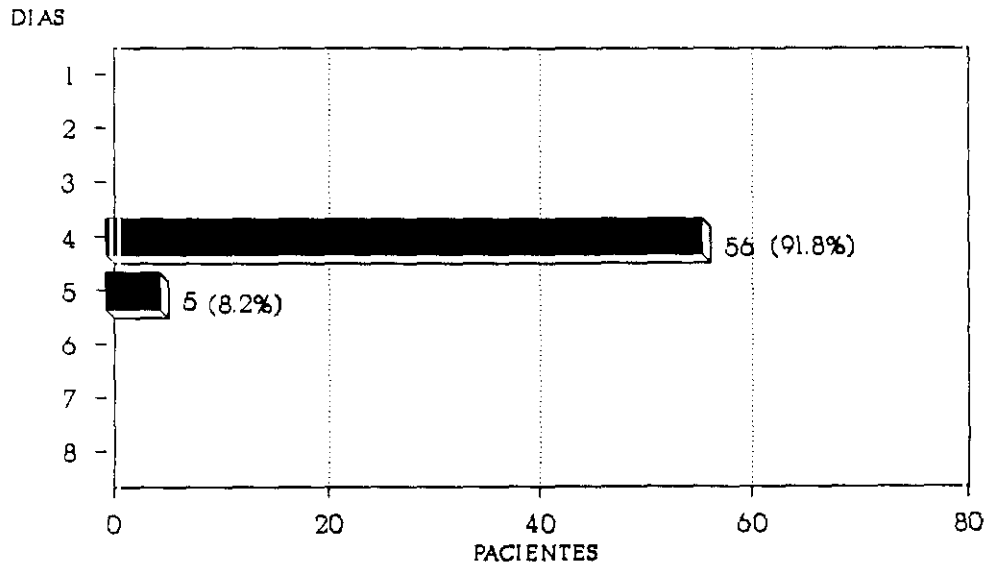
## **V.8. ESTANCIA MEDIA HOSPITALIA**

Se ha considerado como estancia hospitalaria el período de tiempo comprendido entre el comienzo del ingreso y el momento del alta hospitalaria. Como ya se ha referido en el capítulo de material y métodos, todas las pacientes del presente estudio ingresaron a las 8 horas de un determinado día. Durante las primeras 24 horas del ingreso se realizaban las determinaciones analíticas y las pruebas complementarias ya comentadas, así como la preinducción en el grupo de gestantes que se sometieron a tal proceder. Al día siguiente, se realizó la inducción propiamente dicha, oscilando la estancia puerperal postinducción entre 2 y 3 días.

Según lo señalado anteriormente, la estancia hospitalaria fue de 4 días en 56 pacientes, lo que representa un 91,8% del total de las inducciones realizadas. De estos 4 días de ingreso hospitalario, 2 correspondieron al período puerperal postinducción. En las 5 pacientes restantes (8,2%), el ingreso hospitalario se estableció en 5 días. De las cuales, 3 fueron de puerperio hospitalario, ya que en estas pacientes hubo evidencia ecográfica de persistencia de restos; precisando una venoclisis oxitócica adicional durante 24 horas, y relegado posterior en una de ellas.

En resumen, la estancia media hospitalaria de este tipo de inducciones fue de 4,08 días (rango entre 4 y 5 días). (Gráfico V.8.A).

**GRAFICO V.8.A.**  
**ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA**



ESTANCIA MEDIA: 4.08 días

## **CAPITULO VI**

### **DISCUSION**



## VI.1. METODOLOGIA Y EFECTIVIDAD DEL PROCESO DE PREINDUCCION.

La inducción electiva en gestantes del segundo trimestre resulta especialmente problemática, no sólo por la baja sensibilidad del miometrio a los oxitócicos convencionales, sino también por la condiciones desfavorables que el cérvix comporta en ese momento gestacional, con un grado máximo de inmadurez. En la última década ha surgido una nueva alternativa con la *maduración del cuello uterino previa a la inducción*, mediante la aplicación local del gel de PG E<sub>2</sub>. Este procedimiento ha modificado de forma ostensible el enfoque del problema.

El primer aspecto del presente estudio que debe someterse a discusión es, precisamente, el método del proceso de preinducción utilizado, así como la efectividad del mismo en la muestra investigada.

Con respecto al método de preinducción, y antes de proceder a comentar de forma comparativa nuestros resultados, es necesario señalar una serie de conceptos recogidos de la revisión bibliográfica al respecto. La primera aplicación clínica de la administración local de PG E<sub>2</sub> la realizan Calder y Embrey (183) en 1973, mediante perfusión continua del prostanoide, a través de un catéter, al espacio intracervical y extraamniótico de gestantes a término con cuellos desfavorables. En 1977, los mismos autores (221) perfeccionan la técnica y aplican una dosis única de 400 microgramos de PG E<sub>2</sub> en gel viscoso de hidroximetilcelulosa (Tilosa), a través de una sonda de Foley que se mantiene intracervicalmente con el globo hinchado. Los mencionados autores sugieren por primera vez que la dosis adecuada para conseguir maduración cervical es 0,4 miligramos de PG E<sub>2</sub>. Así mismo, comunican que con esa dosis se consigue una progresión del test de Bishop y una

reducción del intervalo inducción-expulsión. Sin embargo, la vía extraamniótica ha sido muy poco utilizada desde entonces, por el riesgo de hiperestimulación uterina y la dificultad de inserción del catéter especialmente en nulíparas. A partir de los trabajos de Calder y Embrey han surgido numerosas publicaciones que demuestran la utilidad de la aplicación tópica, vaginal o intracervical, de la PG E<sub>2</sub> para la maduración cervical. Conviene aclarar, llegados a este punto, que durante la última década se ha investigado la efectividad de dosis únicas o repetidas y, paralelamente, han ido apareciendo distintos vehículos viscosos. La viscosidad del gel permite que se mantenga en el interior del canal endocervical. Calder y Embrey (221) y Wingerup (222) utilizaron un gel de hidroximetilcelulosa o Tilosa. No obstante, éste no era el agente ideal para vehiculizar la PG, ya que planteaba problemas de estabilidad de la sustancia y dificultad de conservación a largo plazo, lo cual limitó las posibilidades de industrialización y comercialización. En esta línea de investigación, Ulmsten (223) en 1982 describe la utilización de un gel a base de un polímero de almidón en polvo (Perstorp AB Sweden); Ekman (224) en 1983, empleó igualmente el mencionado gel. Sin embargo, las mejores garantías y posibilidades de comercialización se obtuvieron con la aparición de un gel de Triacetina, cuya efectividad ha sido comprobada por diversos autores (225, 226, 227, 228, 229, 230, 231).

Por otro lado, la vía intracervical parece ofrecer mayores ventajas que la vía vaginal. En este sentido, Rayburn (231) en 1989 realiza un importante trabajo que resume la experiencia acumulada con 3.312 gestantes, de 59 ensayos clínicos prospectivos a nivel mundial. El autor comunica que la aplicación vaginal requiere una dosis de 4 a 10 veces superior a la requerida cuando se administra intracervicalmente, existiendo para la primera un mayor grado de absorción sistémico y de estimulación miometrial. Así mismo, Ekman (242) refiere que en gestantes con cuellos muy desfavorables (Bishop  $\leq$  3) la administración

intracervical de 0,5 mgr de PG E<sub>2</sub> es significativamente más efectiva que la aplicación vaginal de 4 mgr de PG E<sub>2</sub>.

Con respecto a la utilización de dosis única o repetidas de gel intracervical, se han realizado numerosos ensayos clínicos. Muchos autores han confirmado la efectividad madurativa de la administración única de 0,5 mgr de PG E<sub>2</sub> en gestantes a término (222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231). Prins (243) en 1986 y Mainprize (244) en 1987 evidencian una significativa maduración cervical a las cinco horas de la aplicación del gel. Por tanto cuando se administran dosis repetidas, el intervalo entre las mismas es usualmente de seis horas. Por otro lado, la edad gestacional parece ser un factor decisivo en el número de dosis requeridas. De este modo Mainprize (244) comunica que las pacientes con edades gestacionales más bajas precisan, en general, más de una dosis para conseguir el efecto madurativo cervical; esto es bastante lógico, ya que suelen tratarse de gestantes con cuellos muy desfavorables. A tal respecto es importante puntualizar que todas las pacientes de nuestro estudio eran gestantes del segundo trimestre gestacional y que en el 100% de los casos presentaban un grado máximo de inmadurez cervical (Bishop = 0).

Teniendo en cuenta lo expuesto hasta aquí, el método de preinducción que hemos utilizado en el presente estudio ha consistido en la administración intracervical de dos dosis de gel, aplicadas con un intervalo de seis horas entre ambas. Cada aplicación se ha realizado con un envase de prepidil®-gel, que contiene 0,5 mgr de Dinoprostona (análogo de PG E<sub>2</sub>) en 2,5 ml de gel de triacetina.

La efectividad de la aplicación tópica del gel de PG E<sub>2</sub> ha sido investigada en diversas etapas gestacionales. En primer lugar, existen en la literatura diversas publicaciones (232, 233, 234, 235, 236, 237) que ponen de manifiesto las ventajas que reporta la aplicación del gel como pretratamiento del cuello uterino en gestantes del primer trimestre que precisan la realización de evacuación uterina quirúrgica bajo anestesia. Para investigar la eficacia del gel

en esta etapa gestacional, los autores establecen un parámetro evaluador básico: Se trata de estimar el progreso de la dilatación cervical en milímetros mediante el empleo de tallos de Hegar. Wingerup (233) utiliza además un puntaje (de 1 a 3) para reflejar la modificación que sufre la consistencia del cuello uterino después de la aplicación del gel. El citado autor comunica un progreso estadísticamente significativo de la dilatación y de la consistencia cervical en el grupo de primigrávidas que fueron pretratadas con 0,5 mgr de PG E<sub>2</sub> intracervical, en relación al grupo control que recibió de forma exclusiva un placebo. Wingerup (233) refiere la efectividad de la aplicación intracervical del gel con dosis bajas (0,5 mgr) de PG E<sub>2</sub>, durante el primer trimestre de gestación. Sin embargo, la mayoría de los autores (232, 234, 235, 236, 237) establecen la efectividad del gel en este momento gestacional, pero con el empleo de dosis más altas (1 mgr) de PG E<sub>2</sub>.

Parece existir en la literatura una opinión unánime en lo que se refiere a señalar el beneficio obtenido con la aplicación del gel durante el primer trimestre gestacional como tratamiento previo a la dilatación-evacuación uterina. El progreso medio de la dilatación cervical comunicado por los distintos autores oscila entre cinco y siete milímetros. Esto facilita de forma considerable la dilatación mecánica cervical, haciéndola incluso innecesaria en algunos casos. De esta forma, se evitan lesiones cervicales traumáticas y posibles incompetencias ístmico-cervicales posteriores que, de existir, ensombrecen el futuro genésico de las pacientes. Además, se comunican (235) pérdidas sanguíneas significativamente menores durante la evacuación quirúrgica uterina en aquellas gestantes tratadas previamente con el gel. Christensen (235) realizó un estudio randomizado doble ciego en un total de 126 primigrávidas jóvenes en las que era preceptivo realizar una dilatación-evacuación uterina durante el primer trimestre de gestación. La serie total referida estaba a su vez dividida en dos grupos (n = 63), un grupo recibió pretratamiento con gel y el otro grupo recibió un placebo. En este estudio se evidenciaron los beneficios, hasta aquí referidos, de la aplicación cervical

y de la disminución de pérdidas sanguíneas; pero además, el autor puntualizó que los dos casos de perforación uterina que acaecieron durante la realización de la dilatación-evacuación uterina, se produjeron en gestantes que pertenecían al grupo que recibió únicamente un placebo.

Por otro lado, todas las publicaciones referentes a la utilización del gel durante el primer trimestre gestacional coinciden en señalar que los efectos secundarios de tal premedicación son mínimos y se refieren casi de forma exclusiva a efectos gastrointestinales leves, cuya incidencia oscila entre el 1,7% que comunica Wingerup (233) y al 9,0% referido por Moberg (234). Christensen (235) no evidencia efectos secundarios de tipo gastrointestinal, y sin embargo observa que en las pacientes pretratadas con el gel es mayor la incidencia de dolor uterino que en el grupo no tratado. El autor comunica una incidencia total de dolor uterino de 18%, siendo leve en el 98,5% de los casos. Otros autores, tales como Moberg (234) y Shalev (237), no constatan dolor durante el pretratamiento con gel, mientras que Rath (236) comunica que el 41% de las pacientes que recibieron gel precisan la administración de algún analgésico antes de la dilatación-evacuación quirúrgica uterina.

En líneas generales, todos los autores coinciden en señalar que la premedicación con gel presenta mínimos efectos secundarios, siendo perfectamente tolerados por la totalidad de las pacientes. La discrepancia entre las incidencias de efectos secundarios referidas por las distintas publicaciones, quizás pueda explicarse por variaciones individuales en la metodología de aplicación del gel. Así, aunque en todos los casos se pretende conseguir una correcta aplicación intracervical del gel, puede en realidad administrarse, al menos parcialmente, de forma extraamniótica o existir un marcado reflujo vaginal, lo que podría justificar un mayor grado de absorción sistemática y de estimulación miometrial.

En segundo lugar, resulta preceptivo analizar la efectividad de la aplicación tópica del gel de PG E<sub>2</sub> como pauta preinductora durante el segundo y el tercer trimestre gestacional. A

tal respecto, el análisis bibliográfico pone de manifiesto el interés que ha despertado tal método en diversos autores, siendo objeto de estudio de numerosas publicaciones. Pese a ello, conviene señalar en este apartado que al realizar la revisión bibliográfica al respecto, nos llamó poderosamente la atención el hecho de que el esfuerzo investigador de los autores se centrara de forma prioritaria en la tercera etapa gestacional, existiendo escaso número de referencias bibliográficas orientadas a evaluar el posible beneficio de la preinducción durante el segundo trimestre gestacional.

En el presente estudio se ha investigado la efectividad del método preinductor en gestantes del segundo trimestre gestacional. A pesar de que en la literatura se ha investigado poco acerca del influjo que ejerce la preinducción en esta etapa gestacional, nos pareció fundamental dicho proceder tras analizar las comunicaciones bibliográficas que señalan los buenos resultados obtenidos cuando se utiliza el gel, sobre todo en aquellas inducciones del tercer trimestre gestacional calificadas de dificultosas. En este momento es necesario recordar que la totalidad de las inducciones objeto de nuestro estudio presentaban un grado máximo de dificultad, al menos desde el punto de vista teórico. Dicha dificultad radica en las condiciones totalmente desfavorables del cérvix (Bishop = 0) de nuestra muestra, así como de la dificultad inherente a este tipo de inducciones, ya que como se ha comentado de forma reiterada en el texto, el segundo trimestre es una etapa gestacional especialmente conflictiva para la inducción por razones varias, pormenorizadas en apartados previos.

Con respecto a la preinducción durante el segundo trimestre gestacional, hemos de mencionar el trabajo realizado por Sorensen (238) en 1984. El autor realizó un estudio randomizado para evaluar el efecto de la aplicación intracervical del gel (0,75 mgr de PG E<sub>2</sub>), administrado cinco horas antes del comienzo de la inducción propiamente dicha, la cual se llevó a cabo utilizando oxitócicos convencionales. Se compararon los resultados obtenidos de tal proceder con los de un segundo grupo de gestantes a las que se administraron

intraamnióticamente 40 mgr de PG  $F_2\alpha$ , para iniciar cinco horas después la misma pauta de venoclisis oxitócica utilizada en el grupo que recibió el gel. En realidad en este trabajo se compara el efecto preinductor del gel con la administración intraamniótica de PG  $F_2\alpha$ , que puede considerarse como un método inductor por sí mismo. Sin embargo, los resultados del estudio evidenciaron que entre ambos grupos no hubo diferencias significativas en cuanto a la duración del intervalo inducción-expulsión, ni en la tasa de éxitos; siendo los efectos secundarios gastrointestinales significativamente más bajos en el grupo que recibió el gel. Dado que es innegable la mayor sencillez de la aplicación intracervical del gel que la administración intraamniótica del prostanoide, se puede ya vislumbrar la utilidad del gel en las inducciones del segundo trimestre gestacional. No obstante, el trabajo que ha puesto de manifiesto la eficacia preinductora del gel en la mencionada etapa gestacional es el publicado por Allen (239) en 1988. Dicho autor establece un estudio comparativo entre dos grupos de gestantes inducidas mediante la administración intraamniótica de 40 mgr de PG  $F_2\alpha$ . En el primer grupo realiza preinducción administrando intracervicalmente gel con 1 mgr de PG  $E_2$ , obviando en el segundo tal proceder. Con este trabajo el autor llega a importantes conclusiones. Así, se constata que el gel acorta de forma significativa el intervalo inducción-expulsión, y aumenta significativamente la tasa de éxitos en las primeras 24 horas. Además, la preinducción con el gel evitó la utilización adicional de una perfusión oxitócica, la cual fue obligada para el grupo no preinducido. Por otro lado, no se observaron efectos sistémicos durante la preinducción, describiéndose sólo molestias abdominales leves y transitorias durante la primera hora tras la aplicación del gel. Otro aspecto fundamental referido en el mencionado trabajo es la ausencia de desgarros o laceraciones cervicales; aunque el propio autor apunta la necesidad de evaluar series más amplias para poder concluir que tal hallazgo es computable a la utilización del gel.

Con respecto a la preinducción durante el tercer trimestre de la gestación y en gestantes a término con condiciones cervicales desfavorables, aparecen en la literatura numerosas referencias bibliográficas que establecen su efectividad, de forma que en el momento actual el proceso preinductor representa una valiosa arma terapéutica en la obstetricia práctica. Muchos autores (222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231) han confirmado el efecto madurativo de la administración intracervical de una dosis única de gel con 0,5 mgr de PG E<sub>2</sub> en gestantes a término. La efectividad de tal proceder se ha evaluado mediante la constatación de una progresión significativa del score cervical, utilizando el test de Bishop. Además, los autores comunican una proporción significativamente mayor de inducciones exitosas con la utilización del gel; así como un acortamiento significativo de los requerimientos oxitócicos posteriores durante el proceso inductor, y por último, la ausencia de efectos sistémicos adversos e hiperestimulación miometrial, con la dosis referida de 0,5 mgr administrada intracervicalmente.

En el presente estudio se investigó la efectividad del proceso preinductor durante el segundo trimestre gestacional, analizando básicamente cinco parámetros. Es necesario puntualizar que hemos analizado de forma comparativa nuestros resultados con los reflejados en la literatura referentes a la preinducción, tanto en el segundo como en el tercer trimestre de la gestación, ya que como se ha referido previamente, existen muy pocas publicaciones centradas en la preinducción durante la segunda etapa gestacional. Más aún, no existe referencia bibliográfica alguna en la que se utilice de forma combinada la preinducción con una pauta inductora posterior de administración intravenosa de PG E<sub>2</sub>.

El primer parámetro investigado en nuestro estudio fue la progresión del test de Bishop. El análisis estadístico de los datos evidenció que en el 100% de las gestantes preinducidas existió un cierto grado de progresión del score cervical, siendo la progresión media del Bishop de  $2,5 \pm 1,0$  (rango entre 2 y 7). No existe, precedente bibliográfico que



establezca la progresión del Bishop tras la preinducción en el segundo trimestre gestacional. Sin embargo en gestantes a término, Ulmsten (223) comunica una progresión estadísticamente significativa del Bishop en un estudio randomizado doble-ciego realizado en 50 gestantes nulíparas con cuellos desfavorables. La progresión media del score cervical referida por el mencionado autor fue de 3,0. Floberg (225) realizó un estudio en 42 primíparas y 8 multíparas con cuellos desfavorables ( $\text{Bishop} \leq 5$ ) utilizando el mismo preparado que en el presente estudio (0,5 mgr de PG  $E_2$  en gel de triacetina), y evidenció una progresión del Bishop de 4,7. Thiery (226) con el empleo del mismo gel comunicó una progresión media de 3,2, Ulmsten (227) de 2,3, Trofatter (228) de 5,5, Noah (229) de 5,2 y Bruna (230) de 4,9. Según lo expuesto hasta aquí, es obvio que la progresión del Bishop en nuestra muestra es de las más bajas descritas en la literatura, pero hay que tener en cuenta que las pacientes de nuestro estudio partían de un grado máximo de inmadurez cervical ( $\text{Bishop} = 0$ ); por el contrario, el Bishop inicial medio en el resto de las publicaciones era de 3,0 en las series más desfavorables.

En nuestro estudio también se investigó la posible influencia del factor paridad en la preinducción y su relación con la progresión del score cervical. Los datos extraídos del colectivo estudiado permitieron objetivar que no existe diferencia estadísticamente significativa entre la progresión del Bishop en primíparas y en multíparas. Este resultado parece razonable en nuestra muestra, si tenemos en cuenta que tanto las primíparas como las multíparas presentaban un Bishop inicial de cero en 100% de los casos. Las publicaciones existentes al respecto tampoco especifican la influencia de la paridad en la preinducción, al menos en lo que se refiere al análisis de dicho factor de forma independiente al grado inicial de madurez cervical en cada caso en cuestión.

El segundo parámetro investigado en nuestro estudio fue la influencia de la preinducción en la duración del intervalo inducción-expulsión. El análisis estadístico de los

datos puso de manifiesto que la preinducción acorta dicho intervalo de forma marcadamente significativa. Estos resultados coinciden con las comunicadas por Allen (239) en inducciones realizadas igualmente durante el segundo trimestre gestacional. De la misma manera, se señala este efecto beneficioso de la preinducción en diversas publicaciones de inducciones realizadas en gestantes a término (223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231). Paralelamente se investigó en el presente estudio la influencia del factor paridad en las gestantes preinducidas y su posible relación con el intervalo inducción-expulsión. El análisis de los datos evidenció que la preinducción acorta dicho intervalo tanto en primíparas como en múltiparas, pero ofreció mayor significado estadístico en las primíparas. Este último resultado tiene gran trascendencia, sobre todo por el hecho de que, curiosamente, en nuestras inducciones el factor paridad no pareció ser determinante en la duración del intervalo inducción-expulsión, sin tener en cuenta la influencia de la preinducción.

El tercer parámetro investigado fue la relación entre la preinducción y el porcentaje de inducciones exitosas. A tal respecto constatamos que con la preinducción obtuvimos un 100% de éxitos en las primeras 24 horas. Más aún, en el grupo de gestantes preinducidas el 82,3% de las expulsiones fetales se produjeron en las primeras 14 horas y el 23,5% del total presentó un intervalo inducción-expulsión inferior a 7 horas. Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Allen (239), el cual también consigue con la preinducción una tasa de éxitos del 100% en las primeras 24 horas. Así mismo Ulmsten (223) comunica que la preinducción aumenta de forma estadísticamente significativa la tasa de inducciones exitosas en gestantes nulíparas a término. En la misma línea, Thiery (226) enfatiza en la gran proporción de inducciones exitosas obtenidas en un grupo de nulíparas a término con Bishop muy bajos (0-2), a las que preindujo con la aplicación intracervical de gel (0,5 mgr de PG E<sub>2</sub> en 2,5 ml de triacetina). El autor comunica que en este grupo consigue un 75% de éxitos, frente a un 0% obtenido en otro grupo de gestantes que, presentando las mismas condiciones

cervicales, recibieron un placebo en lugar del gel. Otros autores como Ulmsten (230), Trofater (228), Noah (229), Bruna (230) y Rayburn (231) coinciden también en señalar que la preinducción aumenta significativamente la tasa de éxitos en inducciones realizadas en gestantes a término con cuellos desfavorables.

El cuarto parámetro investigado en el presente estudio fue la relación entre la preinducción y la dosis total de PG E<sub>2</sub> intravenosa requerida en la inducción propiamente dicha. El análisis de los datos evidenció que las gestantes preinducidas precisaron menor dosis total de PG E<sub>2</sub> i.v. para la consecución de la inducción que aquellas gestantes no preinducidas; esta diferencia fue marcadamente significativa. Por tanto, la preinducción durante el segundo trimestre de gestación parece disminuir de forma significativa los requerimientos de perfusión prostaglandínica en la inducción. No podemos realizar un análisis comparativo entre nuestros resultados y los aportados en la bibliografía, puesto que no hemos encontrado referencias en la literatura que utilicen conjuntamente la preinducción con gel intracervical de PG E<sub>2</sub> y la inducción posterior mediante la administración intravenosa del mismo prostanóide. No obstante, en relación con este apartado podemos comentar una observación realizada por Allen (239), quien apunta en su trabajo que la preinducción en el segundo trimestre gestacional evita la utilización adicional de oxitocina intravenosa, aunque el mencionado autor utiliza como pauta inductora la administración intraamniótica de PG F<sub>2</sub>α. También es destacable el trabajo multicéntrico realizado por Rayburn (231) en 1989, que resume la experiencia acumulada con la utilización de prepidil®-gel intracervical en 3.313 gestantes de 59 ensayos clínicos prospectivos. Una de las conclusiones de dicho estudio es, precisamente, que la preinducción mediante la administración intracervical del gel disminuye de forma significativa los requerimientos de los oxitócicos convencionales utilizados durante la inducción, en gestantes a término con cuellos desfavorables.

Continuando con este mismo parámetro, investigamos de forma concomitante, la posible influencia del factor parcial con la dosis total de PG E<sub>2</sub> i.v. requerida y su relación la preinducción. El análisis de los resultados evidenció que el método preinductor utilizado por nosotros, disminuyó de forma significativa los requerimientos prostaglandínicos posteriores en las primíparas. Sin embargo, aunque la dosis total media de PG E<sub>2</sub> i.v. recibida fue menor en las multíparas preinducidas que en las que no recibieron el gel, la diferencia no ofreció significado estadístico. Curiosamente, en las inducciones de nuestro estudio, el factor paridad por sí mismo, sin tener en cuenta la preinducción, no modificó de forma significativa los requerimientos prostaglandínicos de la inducción.

Para finalizar con el apartado dedicado a la efectividad del proceso preinductor, se investigó la influencia del mismo en la duración de las distintas fases del periodo de dilatación, en las inducciones del segundo trimestre que han sido objeto del presente estudio. La evaluación estadística de los datos evidenció que la preinducción acorta de forma estadísticamente significativa la duración de la fase latente del periodo de dilatación, tanto en primíparas como en multíparas, aunque con mayor significado estadístico en el colectivo de primíparas. Sin embargo, la preinducción no acorta de forma significativa la fase activa de la dilatación. Estos resultados parecen indicar que el proceso preinductor consigue una disminución del intervalo inducción-expulsión en las gestantes del segundo trimestre gestacional, pero a expensas de un acortamiento significativo de la fase latente, sin evidencia de reducciones relevantes de la fase activa del período de dilatación.

No parecen existir en la literatura trabajos orientados a investigar el efecto de la preinducción en las distintas fases de la dilatación. Por tanto podemos considerar como novedoso el análisis de este parámetro, el cual nos ha permitido concluir que la preinducción parece influir de forma prioritaria y decisiva en la primera fase de la dilatación. Este hecho, al menos desde el punto de vista teórico, parece razonable, ya que la maduración cervical

secundaria a la aplicación intracervical del gel es decisiva en esta fase, que es la más tediosa tanto en gestantes a término como en el segundo trimestre de la gestación.

## **VI.2. METODOLOGIA Y VALORACION DEL PROCESO INDUCTOR MEDIANTE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE PG E<sub>2</sub>.**

Las prostaglandinas son potentes estimuladores de la contractilidad miometrial y, a diferencia de la oxitocina, ejercen dicha acción en cualquier etapa gestacional. Además, juegan un papel importante en el proceso de maduración cervical. Por tanto, en el momento actual los prostanoideos se consideran como sustancias imprescindibles para las inducciones del segundo trimestre de gestación, habiendo contribuido de forma decisiva a la solución de las problemáticas inducciones de esta etapa gestacional.

En el presente estudio hemos utilizado la vía endovenosa porque es un método simple y fácil para la administración prostaglandínica. Dicho proceder representa una alternativa terapéutica a la ya difundida técnica de administración intraamniótica; sobre todo, para aquellas gestaciones que por cursar con oligoamnios no permiten la instilación intraamniótica del prostanoide. Por otro lado, hemos de recordar que los primeros ensayos clínicos que demostraron la capacidad inductora de las prostaglandinas en el primer y segundo trimestre de la gestación, fueron realizados por Karim (23, 58), precisamente, mediante la administración intravenosa de prostaglandinas naturales (E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub>α).

En este apartado, el primer aspecto que debe someterse a discusión es la metodología de administración y ritmo de perfusión endovenosa que se ha utilizado en el presente estudio.

En cuanto al tipo de prostaglandina, la empleada en nuestro colectivo fue la "Dinoprostona", que es el único análogo de la PG E<sub>2</sub> comercializado en España. La elección de la PG E<sub>2</sub> se realizó por las observaciones clínicas (83, 217) de que la mencionada prostaglandina es de 8 a 10 veces más potente que la PG F<sub>2</sub>α, en base probablemente a la mayor concentración de receptores de PG E en el útero humano (110, 111). Además, se han comunicado menos efectos secundarios e incluso menor índice de roturas uterinas con la

PG E<sub>2</sub> que con la PG F<sub>2</sub>α (112, 217). Por otro lado, la comercialización del análogo *dinoprostona* hizo presumible que con su utilización se consiguiera mantener la potencialidad inductora de la PG E<sub>2</sub> natural, minimizándose los efectos adversos de la misma.

En nuestro estudio se preparó la solución destinada para la perfusión endovenosa a partir de Prostaglandina E<sub>2</sub>® Upjohn 10 mgr/ml, extrayendo el contenido de una ampolla que contiene 5 miligramos de Dinoprostona, para añadirse a 500 ml de solución dextrosa al 5%. De esta manera la concentración final fue de 10 microgramos de Dinoprostona por cada mililitro de solución. Dicha solución se administró por vía intravenosa, empleando una bomba automática de perfusión, lo que permitió una dosificación exacta y el mantenimiento de determinadas velocidades de perfusión. Esto último, constituyó el pilar básico de nuestro protocolo de ritmo de infusión endovenosa.

Ya se ha comentado en otro apartado del estudio la enorme confusión existente en la literatura en lo que se refiere a la denominada *dosis óptima* de prostaglandina para las inducciones del segundo trimestre gestacional. Así mismo, se apuntó la gran disparidad de resultados comunicados con diferentes pautas y ritmos de perfusión prostaglandínica.

Por un lado, existen publicaciones que señalan la utilización de dosis bajas de PG E<sub>2</sub>, con ritmos de perfusión de 2,5 a 5 microgramos/minuto. En esta línea Karim (23), Filshie (61), Karim y Filshie (194), Embrey (195, 196), Roberts (200) y Murray (201) confirman la efectividad inductora del empleo de dosis bajas, comunican un porcentaje relativamente bajo de fracasos de inducción, y poca incidencia de efectos secundarios; a cambio, refieren largos intervalos inducción-expulsión.

Por otro lado, diversos autores investigaron la eficacia práctica del empleo de dosis altas del prostanoide, utilizando ritmos de perfusión que alcanzaron los 20 microgramos/minuto. Así Hendricks (198) y Hillier (199) comunican sus resultados al

respecto. Estos autores consiguieron con tal método aumentar el porcentaje de éxitos, pero paralelamente se incrementó de forma ostensible la incidencia de efectos secundarios.

Curiosamente, no hemos encontrado referencias bibliográficas que apunten a la utilización de dosis medias. Sin embargo, parece razonable hipotetizar que dicho proceder podría contribuir al logro del equilibrio entre la máxima potencia inductora de las prostaglandinas y los mínimos efectos secundarios adversos de las mismas.

En el presente estudio se investigó la efectividad de un método de administración prostaglandínica utilizando dosis medias, y se aplicó un protocolo de bloques de perfusión. Dicho protocolo, elaborado por nosotros, comienza con un ritmo de administración inicial de 2,5 microgramos/minuto, para alcanzar un ritmo máximo de 10 microgramos/minuto. La velocidad inicial de 2,5 microgramos/minuto se mantuvo durante 30 minutos. Convinimos la utilización inicial y poco duradera de esta pequeña dosis, para poder evaluar la tolerancia de la paciente al preparado, evitándose de esta manera los teóricos riesgos de una hipotética hipersensibilidad individual al prostanoide. Transcurridos los primeros 30 minutos, se elevaba el ritmo a 5 microgramos/minuto, el cual se mantenía durante 60 minutos. A continuación se subía a 7,5 microgramos/minuto, manteniéndose este ritmo durante 240 minutos y, finalmente, se alcanzaba la velocidad máxima de perfusión de 10 microgramos/minuto, que se mantenía en los siguientes 120 minutos. De esta manera quedaba constituido lo que denominamos *primer bloque de perfusión*. Tras concluirse este bloque, se suspendía la venoclisis prostanglándinica durante 30 minutos, para reanudarse a continuación la perfusión de un segundo bloque, con las mismas características que el ya descrito. Así, y de forma sucesiva, se iba administrando el número de bloques que cada inducción precisaba, pero siempre manteniéndose los intervalos de descanso entre los mismos.



El método de perfusión aplicado al colectivo de nuestro estudio presenta peculiaridades sin precedente bibliográfico, ya que existe en la literatura una gran controversia en lo que se refiere a la metodología de administración intravenosa de las prostaglandinas.

Autores como Karim (23), Filshie (61), Karim y Filshie (194) utilizaron ritmos fijos de perfusión de 5 microgramos/minuto. Embrey (195, 196) empleó una pauta de infusión prostaglandínica dosis-respuesta, comenzando con 2 microgramos/minuto y elevando el ritmo hasta conseguir una dinámica adecuada para, a partir de ese momento, mantener un ritmo fijo de perfusión, sin superar en ningún caso la velocidad máxima de 5 microgramos/minuto.

A diferencia de los anteriores, Roberts (200) y Murray (201) utilizan ritmos de perfusión variables. El primero, comienza con dosis iniciales de 1,5 a 3 microgramos/minuto y adecúa el ritmo posterior en cada caso, hasta un máximo de 6 microgramos/minuto. Sin embargo, Murray (201) ensaya tres pautas distintas de perfusión. La primera, se inicia con 0,75 microgramos/minuto y dependiendo de la respuesta uterina y de la severidad de los efectos secundarios, va doblando la velocidad de perfusión cada dos horas, hasta alcanzar un ritmo máximo de 6 microgramos/minuto. La segunda, comienza con 0,625 microgramos/minuto hasta un máximo de 2,5 microgramos/minuto. La tercera, se inicia con 0,50 microgramos/minuto y, al igual que en las pautas anteriores, se eleva hasta alcanzar un ritmo máximo de 2 microgramos/minuto. El mencionado autor comunicó mayor tasa de éxitos y menor incidencia de efectos secundarios con la tercera pauta de perfusión.

Otros autores han investigado pautas que, utilizando dosis altas de PG E<sub>2</sub>, aplican ritmos crecientes y variables de perfusión, aunque con intervalos de tiempo fijos y preestablecidos para cada dosis. De este modo, Hendricks (198) comunicó su experiencia en inclusiones del segundo trimestre gestacional, tras utilizar un ritmo inicial de 2,5

microgramos/minuto mantenido durante 30 minutos, seguido de 5 microgramos/minuto durante 240 minutos, a continuación 10 microgramos/minuto durante los siguientes 240 minutos y finalmente, elevando el ritmo a 20 microgramos/minutos durante un período de tiempo de 210 minutos. Con esta pauta el autor consiguió un porcentaje de éxitos del 100%, pero paralelamente constató una alta incidencia de efectos secundarios.

Siguiendo en la misma línea de investigación, relativa a dosis altas de perfusión prostaglandínica, Hillier (199) publicó los resultados obtenidos de un trabajo realizado en 10 pacientes en el segundo trimestre de gestación. El citado autor administró PG E<sub>2</sub> por vía intravenosa mediante la misma pauta descrita por Hendricks, durante las primeras 12 horas del proceso inductor, pero a diferencia de éste, continuó con un ritmo de perfusión variable hasta completar las 24 horas, adecuando la dosis de forma individual, a fin de conseguir una actividad uterina efectiva con los mínimos efectos secundarios. Hillier (199) comunicó una tasa de éxitos del 60%, que resulta significativamente menor que la referida por Hendricks (198); sin embargo, coincide con él en la observación de alta incidencia de efectos secundarios.

En el presente estudio hemos utilizado una metodología de administración prostaglandínica que guarda cierta similitud con la comunicada por Hendricks (198) y Hillier (199), en cuanto al empleo de ritmos de perfusión crecientes, pero mantenidos en períodos de tiempo fijos para cada dosis. Sin embargo, al comparar de forma pormenorizada nuestro método con el de los mencionados autores, resulta evidente la existencia de diferencias ostensibles. La primera, se refiere al hecho de que Hendricks y Hillier mantenían el ritmo de 5 microgramos/minuto durante un intervalo de tiempo largo, concretamente, de 240 minutos. Nosotros, por el contrario, convinimos en mantener la dosis de 5 microgramos/minuto sólo durante 60 minutos. Establecimos tal diferencia por un conocimiento empírico, basado en parte, en nuestra experiencia clínica con las primeras inducciones y, también, por la

referencia realizada por el propio Hendricks (198), según la cual sólo conseguía actividad uterina efectiva en el 50% de las pacientes cuando se utilizaban 5 microgramos/minuto.

La segunda diferencia entre nuestro método y el de los mencionados autores es que ellos no utilizan el ritmo de 7,5 microgramos/minuto. Por el contrario, nosotros empleamos tal ritmo durante 240 minutos, ya que pudimos observar en nuestra experiencia práctica, que con dicho ritmo de perfusión se lograba una adecuada actividad uterina en la mayoría de las pacientes.

La tercera diferencia se refiere a que Hendricks y Hillier mantenían el ritmo de 10 microgramos/minuto durante 240 minutos. Nosotros, en cambio, protocolizamos el mantenimiento de dicho ritmo de perfusión durante un intervalo de tiempo de sólo 120 minutos, basándonos precisamente, en la observación que los citados autores realizan en sus publicaciones (198, 199), según la cual se detecta una tendencia declinatoria de la actividad uterina cuando se administran 10 microgramos/minuto de forma mantenida durante un intervalo de tiempo largo, por una posible fatiga uterina secundaria a taquisistolia.

La cuarta modificación que introdujo nuestro protocolo de perfusión fue el empleo de lo que convinimos en denominar *dosis medias*. De esta forma no superamos en ningún caso el ritmo de 10 microgramos/minuto, a diferencia de los trabajos referidos en la literatura que utilizaron dosis altas, que llegan a alcanzar un ritmo máximo de perfusión de 20 microgramos/minuto (198, 199).

En resumen, parece razonable realizar la siguiente consideración: *Dosis altas de 20 microgramos/minuto pueden originar, incluso, un declinar de la actividad uterina. Pero sobre todo, elevan de forma concomitante la incidencia de efectos secundarios. Por otro lado, Dosis bajas de 5 microgramos/minuto son probablemente insuficientes para el establecimiento de una dinámica uterina adecuada, aunque resulta evidente la menor incidencia de efectos secundarios. Por tanto, quizás no sea del todo avendurado, según lo*

expuesto hasta aquí, esperar mejores resultados con la metodología de aplicación prostaglandínica intravenosa que hemos pautado nosotros, para las inducciones del segundo trimestre gestacional.

Por último, se estableció en nuestro protocolo de perfusión otro aspecto que no había sido investigado de forma práctica en la literatura. Se trata de intercalar períodos de supresión de la venoclisis prostaglandínica durante 30 minutos, entre los sucesivos bloques de perfusión. Nosotros pretendimos investigar la utilidad de estos *períodos de descanso* basándonos, por un lado, en las observaciones de Wikland (121), quien demostró mediante estudios "in vitro" que el efecto excitatorio de la actividad miometrial secundario a la administración de dosis relativamente altas de PG E<sub>2</sub> puede ir seguido de un período refractario de unos 15 minutos, durante el cual el músculo uterino no responde a la venoclisis prostaglandínica. En segundo lugar, curiosamente, Hillier y Embrey (199) apuntan, de la misma manera, que el uso prolongado de 10 microgramos/minuto puede originar fatiga uterina.

El segundo aspecto de este apartado que debe someterse a discusión es la evaluación de la dosis total de prostaglandina requerida para este tipo de inducciones.

En el presente estudio la dosis total media administrada al colectivo estudiado fue de  $4,9 \pm 1,8$  miligramos (rango entre 0,7 y 11,0 miligramos). Resulta difícil establecer una comparación entre nuestros resultados y los referidos en la literatura, ya que existe una enorme discrepancia por los diversos ritmos de perfusión y dosis utilizadas, con amplias variaciones individuales. Es por ello que en la mayoría de las publicaciones no se especifica la dosis total media requerida para las inducciones de la etapa gestacional que nos ocupa. El

único autor que hace referencia a dicho dato es Murray (201), quien puntualizó que la dosis total media recibida en las inducciones exitosas de su estudio fue de 4 miligramos de PG E<sub>2</sub>.

No obstante, nos pueden servir de referencia para dicho análisis comparativo, los resultados comunicados con la utilización de métodos combinados de administración intravenosa en el segundo trimestre de la gestación. En este sentido, Naismith (203) y Coltart (204) publicaron los resultados obtenidos con la administración conjunta de PG E<sub>2</sub> y de oxitocina. Así, Naismith (203) utilizó desde el comienzo de la inducción una venoclisis simultánea de ambos uterotónicos, empleando bomba de perfusión para la administración de las prostaglandinas y simple goteo para la de oxitocina. La dosis inicial de PG E<sub>2</sub> fue de 0,5 microgramos/minuto y la máxima de 12 microgramos/minuto; en cuanto a la oxitocina, comenzó con 2 miliunidades/minuto, doblando la dosis cada 15 minutos, hasta conseguir dinámica efectiva. Con este método, Naismith consiguió paliar en parte los efectos secundarios de ambos agentes inductores, pero, a cambio, observó una alta tasa de fracasos de inducción. El mencionado autor comunicó que para las inducciones del segundo trimestre gestacional, la dosis total media de PG E<sub>2</sub> requerida fue de  $2,0 \pm 1,0$  miligramos (rango entre 0,4 y 5,5 miligramos). Esta dosis es significativamente menor a la requerida por las pacientes de nuestro estudio, pero es importante tener en cuenta que nosotros no hemos utilizado oxitocina de forma adicional. Por el contrario, Naismith (203) utilizó adicionalmente una dosis total media de  $229 \pm 154$  U.I. de oxitocina.

Siguiendo en la misma línea metodológica, Coltart (204) investigó la efectividad de la utilización combinada de PG E<sub>2</sub> y oxitocina. Dicho autor comenzó las inducciones administrando intravenosamente la PG E<sub>2</sub> de forma exclusiva, con lo cual pretendía sensibilizar al miometrio a la oxitocina. Transcurridas las dos primeras horas de perfusión prostaglandínica iniciaba la infusión oxitócica. La dosis máxima de PG E<sub>2</sub> fue de 10 microgramos/minuto, mientras la oxitocina se administró con un ritmo constante de 128

miliunidades/minuto. Este método, preconizado por Coltart, utilizó una dosis total media de 5,9 miligramos de PG E<sub>2</sub>. Dicha dosis es, incluso, superior a la media de nuestro estudio, donde además no hemos utilizado en ningún caso la oxitocina. Más aún, la pauta de Coltart permitió aumentar en cierta medida la tasa de éxitos comunicada por Naismith, a cambio de elevar de forma considerable los efectos secundarios.

Otros autores han investigado la efectividad inductora de determinados análogos de la PG E<sub>2</sub>, pretendiendo conseguir con ellos un mejor uso terapéutico de las prostaglandinas. En este sentido, Schmidt (205) comunicó, en 1979, la primera aplicación clínica de un análogo de la PG E<sub>2</sub>, el 16-fenoxi-W-17, 18, 19, 20 tetranor-PG E<sub>2</sub>-metilsulfonamida (Sulprostone®). El mismo autor en 1980 (206), realizó un trabajo para analizar la eficacia del sulprostone® en las inducciones del segundo trimestre de gestación. Los resultados indicaron que la administración intravenosa del análogo lograba una alta potencia inductora y reducía la incidencia de los efectos secundarios de las prostaglandinas naturales (E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub>α). Dicho trabajo creó expectativas alentadoras, ya que obtuvo buenos resultados con dosis relativamente bajas del preparado. Así, Schmidt (206) publicó la utilización de una dosis total media de 1,4±1,0 miligramos, señalando que con ritmos medios de perfusión de 1,7 microgramos/minuto se conseguía una alta tasa de éxitos.

Por otro lado, Walther y Gruber (207) realizaron un trabajo comparativo entre la administración intravenosa de la PG E<sub>2</sub> natural y la de su análogo *sulprostone*. Este estudio no evidenció diferencias significativas en lo que se refiere a la eficacia inductora entre ambos agentes prostaglandínicos, si bien constató una menor incidencia de efectos secundarios con el sulprostone. Los datos de este trabajo también pueden servirnos de referencia para el análisis comparativo de las dosis prostaglandínicas requeridas para las inducciones del segundo trimestre gestacional. Así, Walther y Gruber (207) comunicaron que en sus inducciones, la dosis total media recibida fue de 3,2 miligramos de PG E<sub>2</sub> y de 0,8

miligramos del análogo. La dosis comunicada por estos autores es menor que la requerida en el colectivo de nuestro estudio, pero paralelamente Walther y Gruber refieren hasta un 10% de fracasos de inducción en las primeras 24 horas, cuando se utilizó la PG E<sub>2</sub>. No obstante, el sulprostone logró el término exitoso de las inducciones en el 100% de los casos.

En el presente estudio se utilizó otro análogo distinto de la PG E<sub>2</sub>, *la dinoprostona*, y pretendimos con el uso del mencionado análogo, de reciente aparición, el logro de expectativas similares a las referidas por otros autores con el empleo del sulprostone, que no está todavía comercializado en nuestro país.

En cuanto a la dosis total media, parece obvio, según lo expuesto hasta aquí, que con el uso de Dinoprostona en nuestras pacientes hemos requerido una dosis superior a la requerida con el empleo del sulprostone, en base a las publicaciones consultadas. No obstante, es necesario analizar otros aspectos fundamentales, tales como la evaluación comparativa de la duración del intervalo inducción-expulsión cuando se utiliza uno u otro análogo.

Por último, resulta interesante mencionar que la administración intravenosa de las prostaglandinas también ha sido utilizada para inducciones de gestantes a término. En este sentido, Karim (245) y Embrey (195) comunicaron, en 1970, la utilización exitosa de los prostanoïdes para tal proceder. Craft (246) en 1971, realizó un estudio comparativo entre la perfusión endovenosa de la PG E<sub>2</sub> y de la oxitocina, en inducciones de gestantes a término. El mencionado autor señaló que las prostaglandinas ofrecían una eficacia inductora significativamente mejor que la oxitocina. No obstante, otros autores como Beazly (247), Iglesias (248), Reñé (217) y Berzosa-González (249) consideraron que la perfusión prostaglandínica aporta pocas ventajas a la convencional venoclisis oxitócica, cuando se trata de gestantes a término. Al revisar las publicaciones mencionadas, resulta evidente el hecho de que las dosis totales medias de PG E<sub>2</sub> requeridas para las inducciones de gestaciones a

término son significativamente menores que las requeridas durante el segundo trimestre de gestación. Por tanto, carece de utilidad práctica establecer un análisis comparativo entre las dosis requeridas en nuestras gestantes de la segunda etapa gestacional y las dosis, referidas en la literatura, de gestantes a término. Aunque para constatar mejor este hecho, cabe mencionar los datos comunicados por Iglesias (248), quien refiere que en la mayoría de las inducciones que realizó con PG E<sub>2</sub> i.v., no sobrepasó la dosis total de 0,2 miligramos. Incluso Embrey (195) en su publicación realizada en 1970, comunicó una dosis total media de 0,1 a 0,6 miligramos de PG E<sub>2</sub> para las gestantes a término.

Volviendo a los datos del presente estudio referentes a la valoración de la dosis total de PG E<sub>2</sub> intravenosa requerida para la inducción y, a fin de investigar este aspecto de forma más exhaustiva, realizamos un análisis teniendo en cuenta distintas variables. Así, en primer lugar, se investigó la influencia que el factor preinducción podría ejercer sobre la dosis total de PG E<sub>2</sub> i.v. requerida para la inducción propiamente dicha, lo que ha sido ampliamente comentado en el apartado VI.1 del texto.

En segundo lugar, se investigó si el factor paridad per se ejercía alguna influencia sobre la dosis total de PG E<sub>2</sub> i.v. requerida durante la inducción. La evaluación estadística al respecto puso de manifiesto que no existe diferencia significativa entre la dosis total requerida en las primíparas y en las multíparas. Por tanto, el factor paridad no parece modificar los requerimientos prostaglandínicos en las inducciones del segundo trimestre gestacional. No hemos encontrado referencias bibliográficas al respecto, en las inducciones de esta etapa gestacional.

El tercer aspecto, que debe ser discutido en este apartado, es la duración del intervalo inducción-expulsión en las inducciones del segundo trimestre gestacional.



En el presente estudio se definió el mencionado intervalo como el período de tiempo transcurrido entre el comienzo de la administración intravenosa de prostaglandinas y la consecución de la dilatación completa. En nuestro colectivo, la mayor parte de las expulsiones fetales acaecieron de forma espontánea e inmediata a alcanzarse la dilatación completa, siendo la duración del período expulsivo inferior a 5 minutos en la totalidad de los casos. Por consiguiente, hemos considerado como despreciable el lapso de tiempo que corresponde a la fase expulsiva. De hecho, se consideró el intervalo inducción-expulsión equivalente a la duración total del período de dilatación. En la literatura tampoco se hace referencia concreta al período expulsivo en las inducciones del segundo trimestre de gestación e, igualmente, se considera al llamado intervalo inducción-expulsión como expresión de la fase de dilatación, a diferencia de la importancia atribuida a la duración del período expulsivo en las gestantes a término.

En el presente trabajo la duración media del intervalo inducción-expulsión fue de 11 h. 57'±4 h. 20' (rango entre 3 y 25 horas), para el conjunto de las inducciones realizadas.

Respecto a este aspecto, existe una gran discrepancia entre los datos publicados por los autores en la literatura, la cual está motivada, en parte, por las diversas dosis y pautas de administración intravenosas utilizadas. No obstante, trataremos de realizar un análisis comparativo entre nuestros resultados y los referidos por otros autores que, al igual que nosotros, hayan realizado inducciones en el segundo trimestre de gestación, mediante la administración intravenosa de uterotónicos.

En primer lugar, debemos hacer referencia a la administración intravenosa de los oxitócicos convencionales. Ya se expusieron en el apartado II.4.2, las bases anatómo-funcionales que explican la reactiva ineficacia de la oxitocina exógena en el proceso de activación de la contractilidad uterina durante el primer y segundo trimestre de la gestación. La pequeña concentración de receptores oxitócicos miometriales y deciduales en esta etapa

gestacional, justifica la baja sensibilidad del miometrio a la oxitocina y, por ende, la necesidad de utilizar altas dosis del péptido sintético para dotarle de potencialidad inductora durante el segundo trimestre de la gestación.

El uso de altas dosis de oxitocina intravenosa fue descrito por Loudon (18) en 1959, para el tratamiento del aborto retenido. Este método se utilizó sobre todo en la década de los años 60, por diversos autores (19, 20, 184, 185, 186). No obstante, parece que en el momento actual existe consenso en considerar tal método como poco recomendable. Los motivos de tal consideración se basan, en parte, en los largos intervalos inducción-expulsión comunicados por los mencionados autores, referidos incluso a días. De forma paralela, se describió con este método una alta tasa de fracasos, con repetidos intentos inductores.

Si comparamos nuestros resultados con los referidos para los oxitócicos convencionales, se puede entender fácilmente el gran avance que ha supuesto la introducción de las prostaglandinas para las dificultosas inducciones del segundo trimestre gestacional. Esto, sin mencionar las complicaciones maternas descritas con la utilización de altas dosis de oxitocina, en relación al efecto antidiurético del péptido (22, 188, 189, 190, 191, 193).

Con respecto a la administración intravenosa de prostaglandinas, son variables los resultados comunicados por los distintos autores en lo que se refiere al intervalo inducción-expulsión. De esta manera, Karim y Filshie (194) utilizando ritmos fijos de perfusión de 5 microgramos/minuto comunicaron un intervalo inducción-expulsión de 14,8 horas. Embrey (195) con su pauta de perfusión prostaglandínica dosis-respuesta, estableció la duración de dicho intervalo en 18,5 horas. Filshie (61) con el empleo también de dosis bajas de PG E<sub>2</sub> en 5 casos de aborto retenido, comunicó un intervalo medio inducción-expulsión de 11 h. 30'.

Por otro lado, y utilizando ritmos de perfusión variables, con dosis bajas, Roberts (200) consiguió un intervalo inducción-expulsión de 18 h. 10', y Murray (201) estableció para dicho intervalo una duración media de 13 h. 5', pero con una alta tasa de fracasos.

Otros autores, con el empleo de altas dosis de PG E<sub>2</sub> y ritmos crecientes y variables de perfusión, obtuvieron distintos resultados. Así, Hendricks (198) comunicó un intervalo inducción-expulsión de 12 h. 2', aunque de forma paralela objetivó una alta incidencia de efectos secundarios. En la misma línea, Hillier (199) constató una duración media del mencionado intervalo de 20 horas, con alta tasa de fracasos en las primeras 24 horas y, al igual que Hendricks, observó una incidencia alta de efectos secundarios.

En resumen, si comparamos los resultados expuestos hasta aquí con los obtenidos en el presente estudio, resulta evidente que con nuestro método inductor la duración media del intervalo inducción-expulsión es menor que las comunicadas por otros autores que, al igual que nosotros, han utilizado la administración intravenosa de prostaglandinas para inducir gestaciones en el segundo trimestre.

Siguiendo con el análisis comparativo en cuestión, ya hemos referido que otros autores como Naismith (203) y Coltart (204) utilizaron la administración intravenosa conjunta de PG E<sub>2</sub> y de oxitocina, como método inductor para la etapa gestación que nos ocupa. Naismith (203) con dicho método comunicó un intervalo inducción-expulsión de 9 h. 17', pero referido de forma exclusiva, a aquellas pacientes que terminaron la inducción exitosamente, que fueron pocas, puesto que comunicaron una tasa de fracasos del 60%. Coltart (204) referió, sin embargo, un intervalo medio de 16 horas, con una tasa de éxitos del 15% en las primeras 24 horas, aunque comunicó mayores efectos secundarios que Naismith.

Otros autores han investigado la efectividad inductora de determinados análogos de la PG E<sub>2</sub>, con la pretensión de conseguir con ellos un mejor uso terapéutico de las prostaglandinas en las inducciones del segundo trimestre gestacional. En este sentido, Schmidt (206) utilizando *sulprostone* comunicó un intervalo inducción-expulsión de 13,2 horas. Walther y Gruber (207) empleando el mismo análogo, comunicaron un intervalo de 8,1 horas. No obstante, estos resultados tan alentadores no coinciden con los publicados por

otros autores. Así, Keirse (208) obtuvo un intervalo medio inducción-expulsión de 19,3 horas, en gestantes del segundo trimestre, mediante la administración intravenosa de sulprostone. En resumen, con respecto a la utilización intravenosa del mencionado análogo, parecen existir en la literatura grandes variaciones en cuanto a las tasas de eficacia y a la duración del intervalo inducción-expulsión. En cualquier caso, es preciso insistir en que dicho análogo no está comercializado en España. Por consiguiente, en nuestro estudio se utilizó otro análogo de la PG E<sub>2</sub> la *dinoprostona*. Si recordamos aquí la duración media del intervalo inducción-expulsión del presente estudio, establecida en 11 h. 57', no parece en principio, que la dinoprostona tenga una potencialidad inductora menor que el sulprostone.

Finalmente, y dentro del apartado referente a la evaluación del intervalo total de la inducción, se investigó en nuestro estudio las posibles influencias que determinadas variables podrían ejercer sobre el intervalo inducción-expulsión. Es posible que el hallazgo de mayor transcendencia haya sido la constatación de la enorme ventaja aportada por la realización de preinducción con la administración intracervical de gel de Dinoprostona. Así, el análisis estadístico de los datos objetivó que la duración media del intervalo inducción-expulsión fue significativamente menor en las gestantes preinducidas que en las que no se sometieron a tal proceder, siendo el intervalo I-E en el grupo de pacientes preinducidas de 10 h. 31'±3 h. 53' (rango entre 3 h. y 19 h. 30').

No hemos encontrado referencias bibliográficas que utilicen conjuntamente la preinducción mediante la aplicación intracervical de gel de dinoprostona y la inducción posterior con la administración intravenosa del mismo análogo. No obstante, los resultados obtenidos en nuestro estudio evidencian que con dicho método se consigue el menor intervalo inducción-expulsión de los comunicados en la literatura referentes a la administración intravenosa de prostaglandinas.

Otra variable investigada en el presente estudio fue el factor paridad. Nuevamente, y al igual que se ha señalado en relación con la dosis total de PG E<sub>2</sub> requerida, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la duración del intervalo inducción-expulsión entre primíparas y multíparas. Por ello el factor paridad no parece influir en la duración del intervalo total de la inducción durante el segundo trimestre gestacional.

El cuarto aspecto que debe ser sometido a discusión en este apartado, es la tasa o porcentaje de éxitos, que se considera también como un marcador bastante fiable de la efectividad inductora del método.

El análisis estadístico de nuestros datos evidenció que en nuestro colectivo estudiado se logró un porcentaje de éxitos del 98,3% en la totalidad de inducciones realizadas. Nosotros, al igual que la mayoría de los autores, convinimos definir como éxito la consecución de la expulsión fetal durante las primeras 24 horas de proceso inductor propiamente dicho, que comienza con el inicio de la perfusión prostaglandínica. Más aún, el 100% de las expulsiones fetales se produjeron en un intervalo máximo de 25 horas. Sólo una paciente, lo que representa el 1,6% del total, rebasó el intervalo señalado de 24 horas, por lo que no fue incluida en la tasa porcentual de éxitos. Esta paciente tuvo un intervalo inducción-expulsión de 25 horas, y se trataba de una gestante primípara que no fue preinducida.

Resulta de especial interés el análisis de las repercusiones del proceso preinductor en la tasa porcentual de éxitos. En este sentido, nosotros pudimos constatar en el presente trabajo que la preinducción consiguió un 100% de éxitos en las inducciones del segundo trimestre gestacional, tanto en primíparas como en multíparas.

De forma paralela, es importante realizar una revisión comparativa entre la tasa de éxitos obtenida en nuestro estudio y las comunicadas por otros autores en la literatura. Así,

Karim y Filshie (194) comunicaron una tasa de éxitos del 96%, aunque los autores consideraron tal porcentaje referido a las primeras 48 horas de la inducción. Por tanto estos datos no son del todo comparables con los del presente trabajo, que van referidos de forma exclusiva a las primeras 24 horas del proceso inductor. Centrándonos en el número de éxitos acaecido en el referido período de tiempo, Embrey (195) obtuvo una tasa de éxitos del 89%, Roberts (200) comunicó únicamente un 70,5%, Murray (201) en cambio obtuvo, en un pequeño grupo, resultados exitosos, con un porcentaje del 97,2. Hendricks (198) utilizando altas dosis de PG E<sub>2</sub> con ritmos variables y crecientes, consiguió un 100% de inducciones exitosas en las primeras 24 horas, pero la muestra de su estudio fue muy pequeña, ya que sólo utilizó la PG E<sub>2</sub> en 5 pacientes del segundo trimestre de gestación; y además, como contrapartida obtuvo una alta incidencia de efectos secundarios. Hillier (199) con una pauta de perfusión prostaglandínica similar, comunicó, a diferencia de Hendricks, una tasa de éxitos del 60%. Coltart (204), mediante el método utilización conjunta de PG E<sub>2</sub> y oxitocina, obtuvo una tasa de éxitos del 95,8%. Naismith (203), por el contrario, con el mencionado método combinado sólo consiguió una tasa de éxitos del 40% en las primeras 24 horas.

Otros autores como Schmidt (206), que utilizó sulprostone intravenoso, comunicó un 91,4% de inducciones exitosas, aunque no especificó si dicho porcentaje se ajustó, de forma exclusiva, a las primeras 24 horas. Walther y Gruber (207) publicaron los resultados obtenidos con la administración intravenosa del mismo análogo, en un grupo de 10 gestantes con feto muerto, cuyas edades gestacionales estaban comprendidas entre 14 y 38 semanas. Los mencionados autores comunicaron un 100% de éxitos, pero no especificaron el número de pacientes que correspondían, concretamente, al segundo trimestre de gestación.

En resumen, teniendo en cuenta las tasas de éxito comunicadas por los distintos autores, podemos concluir que la tasa de éxitos obtenida en el presente estudio fue muy satisfactoria. Y sobre todo, resultó inmejorable la obtenida en el grupo de gestantes

preinducidas, puesto que, en tal situación, se consiguió una tasa de éxitos del 100/ durante las primeras 24 horas del proceso inductor.

En cuanto al período expulsivo en las inducciones del segundo trimestre gestacional, el análisis de los resultados del presente estudio evidenció que en el 67,2% de las pacientes la expulsión fetal se produjo de forma espontánea e inmediata, tras finalizar el período de dilatación. En cualquier caso, la duración máxima de dicho período no superó, en ningún caso, los 5 minutos. Nuestra actitud ante la fase expulsiva fue poco activa, ya que consideramos que las tracciones fetales, con maniobras bruscas, podrían ser una de las causas de los desgarros y laceraciones cérvico-vaginales descritos en la literatura (218, 219, 240). Sobre todo en el caso de las presentaciones podálicas, puesto que el polo cefálico es discretamente superior al perímetro abdominal y ofrece mayor resistencia a su paso por el canal blando del parto. En nuestro colectivo se realizó una tracción del feto en el 9,8% de los expulsivos, pero se hizo de forma suave, progresiva y sincrónica con el pujo materno dirigido. Con nuestro proceder no se registró ningún tipo de complicación en el período expulsivo.

En la literatura se concede poca atención al período expulsivo de las inducciones del segundo trimestre gestacional, quizás porque, a diferencia de las gestaciones a término, el compromiso de la situación fetal ante un expulsivo prolongado carece de sentido en este tipo de inducciones.

Tema aparte es la importancia del período de alumbramiento. Dicho período reviste ciertas peculiaridades en las inducciones del segundo trimestre de la gestación. En primer lugar, la retención placentaria acaece con cierta frecuencia en este tipo de inducciones. Así, en la literatura se han descrito incidencias al respecto del 7 al 60% (216, 240).

En el presente estudio el alumbramiento fue espontáneo en el 96,7% de las gestantes inducidas y, sólo en 2 pacientes, lo que representa un 3,2% del total, fue necesario realizar una extracción manual de placenta. Es necesario puntualizar que en el 4,9% de los casos, la placenta quedó retenida en vagina, estando totalmente desprendida. En tal situación se extrajo manualmente de la vagina, pero estos casos no se contabilizaron como extracción manual de placenta propiamente dicha.

La duración media del período de alumbramiento en nuestro colectivo fue de  $22 \pm 19$  minutos (rango entre 0 y 60 minutos). No se constató diferencia significativa de la duración del mencionado período entre primíparas y multíparas. Tampoco se evidenció diferencia estadísticamente significativa al respecto entre las pacientes preinducidas y las que no recibieron previamente el gel.

Curiosamente en nuestro estudio pudimos observar que en el 29,5% de las gestantes se produjo una expulsión en bloque del feto, placenta y de las membranas ovulares; por tanto, el período de alumbramiento en tales casos fue de 0 minutos.

En el presente estudio tampoco se registraron complicaciones durante el alumbramiento, al margen del referido 3,2 de retenciones placentarias, que precisó extracción manual y legrado cuidadoso de la cavidad uterina.

Para una mejor evaluación de nuestros resultados resulta imprescindible hacer referencia a los publicados en la literatura al respecto. En este sentido, Karim y Filshie (194) comunicaron un 13% de retenciones placentarias. Para Embrey (195) tal situación se presentó en el 11% de las inducciones. Roberts (200) señaló un 33,3% de retenciones placentarias en las inducciones de su trabajo que correspondían al segundo trimestre de gestación. Hillier (199) por su parte comunicó un 30% de expulsiones incompletas en las inducciones del segundo trimestre, que realizó mediante perfusión intravenosa de altas dosis



de PG E<sub>2</sub>. Para Hendricks (198), utilizando un método inductor similar, las expulsiones fueron completas en el 100% de los casos.

Si consideramos las inducciones realizadas mediante la administración combinada de PG E<sub>2</sub> y oxitocina intravenosa, la incidencia de retenciones placentarias referida en la bibliografía es considerable. Así, Coltart (204), con el mencionado método inductor, comunicó un 32% de retenciones. Más aún, Naismith (203) superó dicha cifra, para reflejar en su publicación que un 60,7% de las expulsiones fueron incompletas, precisando evacuación quirúrgica uterina.

Por otro lado Schmidt (206), mediante la utilización de sulprostone intravenoso, sólo constató 2 casos de retención placentaria, lo que supuso un 1,7% del total de inducciones realizadas por él. Walther y Gruber (207), con el mismo método inductor, comunicaron un porcentaje de retenciones significativamente mayor al referido por Schmidt. Así, los mencionados autores señalaron un 30% de incidencia al respecto, y más aún, no encontraron diferencia significativa alguna en cuanto al porcentaje de retenciones placentarias entre las inducciones realizadas con PG E<sub>2</sub> natural y aquéllas que se llevaron a cabo mediante la utilización del análogo (Sulprostone). Posteriormente, Keirse (208) evidenció, también un 20% de retenciones placentarias en inducciones del segundo trimestre de gestación, realizadas con la administración intravenosa de sulprostone.

Si comparamos el porcentaje de retenciones placentarias del presente estudio (3,2%) con los que se acaban de exponer, parece evidente que nuestro método ha reducido considerablemente la incidencia de tal complicación. Es importante puntualizar que la incidencia de retenciones placentarias se considera, en la literatura, como un parámetro evaluador de la efectividad práctica inductora de un determinado método.

Finalmente, y en cierto modo en relación con el periodo de alumbramiento, debemos someter a discusión otra actitud que fue establecida en el protocolo de actuación del presente

estudio. Se trata de la realización de un legrado postinducción, de forma sistemática, en las inducciones del segundo trimestre de gestación. En el apartado V.2.11 se han pormenorizado los motivos de tal proceder en nuestro colectivo de inducciones. La alta incidencia de retenciones placentarias descritas en la bibliografía nos impulsó, en parte, a la realización sistemática del legrado, puesto que, en un primer momento, nosotros desconocíamos la repercusión de dicho problema en nuestras pacientes. Por otro lado, nos pareció que el riesgo intrínseco del legrado era inferior al riesgo de las posibles complicaciones de la persistencia de restos, tales como hemorragias o endometritis. Además, dado que todas las inducciones del presente estudio se realizaron con anestesia epidural, pudimos realizar dichos legrados con la simple administración de una dosis de bupivacaina, a través del catéter epidural; no fue necesario someter a las pacientes a una anestesia general.

La realización sistemática del legrado postinducción ha sido preconizada por diversos autores. Así, Kajanoja (212), Allen (239), Sharma (250), Abramovici (251) defendían tal proceder para las inducciones realizadas durante el segundo trimestre de la gestación, con diversos métodos inductores. Incluso Schmidt (206), quien logró una baja incidencia de retenciones placentarias (1,7%), mediante la perfusión intravenosa de sulprostone, señaló no obstante la realización sistemática de un legrado suave post-inducción. Por el contrario, Lauersen (240) no considera necesaria tal actuación, de forma sistemática.

En nuestro estudio no se registraron complicaciones en el transcurso ni después del acto quirúrgico. No obstante, procuramos no realizar curetajes agresivos, que pudieran originar el denominado *síndrome de Asherman*. En la mayor parte de los legrados se obtuvieron restos deciduo-coriales en cantidad escasa-moderada, aún en aquéllos casos en los que la inspección de la placenta y de las membranas ovulares parecía completa. Esto último, nos reafirmó en la consideración del legrado sistemático. Sin embargo, lo que más ha

reforzado nuestra actitud ha sido la evaluación posterior de los resultados clínicos y analíticos del período postinducción.

De forma paralela, la realización del legrado nos permitió una inspección cuidadosa y detallada del canal blando del parto, a fin de poder hacer un correcto despistaje de posibles desgarros o laceraciones cérvico-vaginales.

Para finalizar la evaluación de la eficacia práctica de nuestro método inductor, es necesario reseñar, a propósito de lo que acabamos de mencionar, que en nuestro colectivo se constató la completa integridad del canal blando en el 100% de las pacientes inducidas. Sin embargo, en la literatura se describe este tipo de complicación en diversas publicaciones (218, 219, 240). Continuando con este aspecto, Schmidt (206) observó, al realizar el curetaje sistemático en sus inducciones, la presencia de un 1,7% de laceraciones cervicales. Esta cifra comunicada tiene gran significado, puesto que, como ya se ha referido con anterioridad en el texto, el método inductor utilizado por el mencionado autor se asocia a una bajísima incidencia de efectos secundarios y complicaciones. En general, la incidencia de desgarros cervicales descritos en la literatura en las inducciones del segundo trimestre gestacional oscila entre el 1 y el 5% (240). Estos desgarros se producen con mayor frecuencia, según refiere Lauersen (240), cuando se utilizan de forma combinada las prostaglandinas y la oxitocina, sobre todo en nulíparas con cuellos muy desfavorables. Coltart (204) por el contrario, no registra laceraciones cérvico-vaginales con el método combinado. Sin embargo, parece clara la mayor incidencia de tal complicación con el empleo de la prostaglandina  $F_{2\alpha}$  (217). Así Kajanoja (122) describió una incidencia del 2 al 3% para la  $F_{2\alpha}$  y menor de 0,5% para la  $E_2$ .

En resumen, parece razonable pensar que en nuestro estudio han contribuido tres factores al logro del 0% de laceraciones cérvico-vaginales. En primer lugar, el tipo de prostaglandina utilizada, la PG  $E_2$ . En segundo lugar, el método inductor propiamente dicho,

con mención especial a la atención del período expulsivo, mediante una conducta prudente y utilizando únicamente maniobras suaves de tracción fetal. Y por último, también parece que la preinducción juega su papel, aunque no se hayan evidenciado desgarros o laceraciones cérvico-vaginales en las pacientes no preinducidas.

### **VI.3. VALORACION DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS Y DE LAS COMPLICACIONES DEL METODO INDUCTOR. EVALUACION POST-INDUCCION.**

El presente estudio ha centrado su objetivo, de forma primordial, en la evaluación global de un método inductor aplicable al segundo trimestre gestacional. Para realizar una valoración correcta del mismo, es preciso analizar no sólo la tasa de éxitos y el intervalo inducción-expulsión, sino también la incidencia de los efectos secundarios y de las complicaciones. Nosotros, al igual que otros investigadores, esperamos contribuir con nuestro trabajo en la búsqueda del denominado "método inductor ideal". Se entiende como tal a aquél que logre una máxima tasa de éxitos e intervalos inducción-expulsión reducidos, con la mínima incidencia de efectos secundarios y de complicaciones.

En el apartado anterior ha sido discutida la efectividad y la metodología de nuestro método inductor. En este apartado nos proponemos someter a discusión los efectos secundarios y las complicaciones imputables al método. Se establecerá un análisis comparativo entre nuestros resultados y los comunicados por otros autores que, al igual que nosotros, han utilizado la vía endovenosa para la administración de los agentes uterotónicos en las inducciones realizadas durante el segundo trimestre gestacional.

Los efectos secundarios gastrointestinales se han considerado característicos del empleo de las prostaglandinas, y se deben al efecto estimulador que aquéllas ejercen no sólo sobre la musculatura uterina sino también en el músculo liso del tracto gastrointestinal. Por tanto, los referidos efectos adversos, expresados clínicamente por vómitos y diarrea, fueron los primeros efectos secundarios investigados en el presente estudio. Al revisar la literatura

hemos podido constatar una cierta discrepancia en cuanto a la incidencia de las manifestaciones gastrointestinales comunicadas por los distintos autores. Quizás porque tales manifestaciones parecen estar en relación con el tipo de prostaglandina, con la dosis, con el método o vía de administración del prostanoides y por último, con factores de índole individual.

Con respecto a la relación existente entre los efectos gastrointestinales y el tipo de prostaglandina utilizada, parece unánime la opinión de que la PG E<sub>2</sub> ejerce menor acción estimuladora sobre el músculo liso digestivo que la PG F<sub>2</sub>α. Numerosas publicaciones avalan este hecho. Así, Karim y Filshie (58) comunicaron una incidencia de diarrea del 50% cuando realizaron las inducciones mediante la administración intravenosa de PG F<sub>2</sub>α; mientras que, los mismos autores (194) sólo refieren un 8% de diarrea en las inducciones realizadas con PG E<sub>2</sub>. Hillier y Embrey (199) efectuaron un estudio comparativo entre el empleo de altos ritmos de perfusión de PG E<sub>2</sub> y de PG F<sub>2</sub>α. Los autores comunicaron un 60% de diarrea para la PG F<sub>2</sub>α y sólo un 10% para la PG E<sub>2</sub>, aunque la incidencia de vómitos fue alta con ambos prostanoides. Hendricks (198), mediante la utilización de altas dosis (25-250 microgramos/minuto) de PG F<sub>2</sub>α intravenosa, evidenció un 100% de vómitos. En el mismo trabajo (198), el autor administró a otro grupo de pacientes altas dosis de PG E<sub>2</sub> (llegando a ritmos máximos de 20 microgramos/minuto) y por el contrario, no registró tal efecto adverso en ninguna de las pacientes de dicho grupo; además, objetivó una duración menor del intervalo inducción-expulsión en las gestantes que fueron inducidas con PG E<sub>2</sub> que en las que recibieron PG F<sub>2</sub>α. Roberts (200) realizó un trabajo comparativo entre la administración intravenosa de PG E<sub>1</sub>, PG E<sub>2</sub> y PG F<sub>2</sub>α. El mencionado autor puntualizó una significativa mayor incidencia de diarrea en el grupo que fue inducido con PG F<sub>2</sub>α. Otros autores como Lange (68, 210) coinciden también en señalar que la elevada incidencia

de manifestaciones gastrointestinales asociada al empleo de la PG  $F_2\alpha$ , puede ser un inconveniente para la utilización de la misma.

En resumen, según lo expuesto hasta aquí, parece obvio que la PG  $E_2$  ofrece una nueva ventaja sobre la PG  $F_2\alpha$ , puesto que provoca menor incidencia de efectos secundarios gastrointestinales. En ello radica otro de los motivos que nos impulsó a elegir este tipo de prostaglandina, la PG  $E_2$ , para la realización del presente estudio.

Centrándonos de forma exclusiva en las manifestaciones gastrointestinales de la PG  $E_2$ , también pudimos observar al revisar la literatura una cierta disparidad en los resultados comunicados, lo que de nuevo parece estar en relación con las distintas dosis y métodos de perfusión empleados por los diversos autores.

La relación existente entre la incidencia de los efectos secundarios gastrointestinales y la dosis de prostaglandina requerida para la inducción, es sugerida en un buen número de publicaciones. Así mismo, del análisis de las mismas se puede deducir la influencia decisiva que ejerce, en tales efectos, la metodología de la perfusión del prostanoide. Para entender mejor la referida relación es necesario reseñar las distintas pautas de perfusión utilizadas durante las distintas etapas cronológicas de la aplicación clínica de las prostaglandinas.

Durante una primera etapa, en la que se administraron dosis bajas de PG  $E_2$ , con ritmos máximos de perfusión de 5 microgramos/minuto, se lograron porcentajes relativamente pequeños de fracasos de inducción, con bajas incidencias de efectos secundarios; sin embargo, los intervalos inducción-expulsión fueron largos, según refieren la mayoría de los autores. Respecto a la incidencia de vómitos, Karim (23) comunicó un 33%, Karim y Filshie (194) y Embrey (195) constataron un 20%, Roberts (200) un 40,6% y Murray (201) un 39%.

En una etapa posterior, se utilizaron altas dosis de PG  $E_2$ , llegando a ritmos máximos de perfusión de 20 microgramos/minuto. Mediante esta pauta metodológica Hillier y Embrey

(199) consiguieron elevar el porcentaje de éxitos, pero de forma paralela, los autores comunicaron un aumento significativo de la incidencia de efectos secundarios. De esta manera, señalaron la presencia de vómitos en el 100% de las inducciones realizadas. Además, los mencionados autores enfatizaron el efecto dosis-dependiente de las prostaglandinas y aportaron un nuevo concepto para el manejo de las mismas; observaron una mayor incidencia de efectos sistémicos cuando se mantiene la dosis máxima tolerada (establecida por ellos en 10 microgramos/minuto para la PG E<sub>2</sub> y en 100 microgramos/minuto para la PG F<sub>2</sub>α) durante un largo período de tiempo. En base a estas observaciones, nosotros establecimos en nuestro protocolo un tiempo máximo de perfusión de 2 horas para el ritmo de 10 microgramos/minuto, según se ha expuesto de forma detallada en el apartado de material y métodos.

Otros autores intentaron minimizar los efectos secundarios de los agentes uterotónicos mediante la administración intravenosa combinada de PG E<sub>2</sub> y de oxitocina. Los resultados obtenidos no alcanzaron el objetivo esperado. De hecho, Coltart (204) comunicó con este método una incidencia de vómitos del 68%, especificando que un 15% fueron graves (más de 4 episodios eméticos a lo largo de la inducción). Por otro lado, Naismith (203) con una pauta similar, redujo la incidencia de vómitos al 10%, pero a cambio registró una elevación ostensible en la tasa de fracasos, llegando al 60,7%.

Finalmente, la aparición de las prostaglandinas sintéticas creó nuevas expectativas para la aplicación clínica de los prostanoideos, ya que con ellas se pretendía disminuir la incidencia de efectos sistémicos adversos, conservando la máxima potencialidad inductora de las prostaglandinas. Así, Schmidt (206) mediante la utilización intravenosa de sulprostone (análogo de la PG E<sub>2</sub>) obtuvo una incidencia de vómitos del 20%. Walther y Gruber (207) realizaron un estudio comparativo entre la PG E<sub>2</sub> y su análogo (el sulprostone). Estos autores no evidenciaron diferencias significativas respecto a la incidencia de vómitos entre



ambos prostanoides; sin embargo, señalaron una disminución significativa de otros efectos secundarios con el uso del análogo. Por otro lado, Keirse (208) en 1982, empleó también el sulprostone intravenoso para inducciones del segundo trimestre de la gestación, y evidenció una incidencia de vómitos del 40% (cifra significativamente superior a las referidas previamente con el uso del mencionado análogo). En cualquier caso, y a pesar de la relativa controversia de la literatura, parece claro que la utilización de análogos de PG E<sub>2</sub> por vía endovenosa ha permitido nuevas posibilidades terapéuticas para las dificultosas inducciones de la segunda etapa gestacional. Nosotros hemos pretendido con el presente trabajo continuar esta línea de investigación, mediante el empleo de otro análogo "la dinoprostona", de reciente aparición y el único comercializado en España en el momento actual.

En el presente estudio se registró de forma pormenorizada la incidencia de las manifestaciones gastrointestinales acaecidas en nuestro colectivo, y para su mejor valoración hemos catalogado los síntomas en leves, moderados y en graves o incoercibles, dependiendo de la intensidad y de la frecuencia de los episodios.

Con respecto a los vómitos, el análisis estadístico de nuestros datos evidenció que un 50,8% de las gestantes no presentaron tal sintomatología durante el proceso inductor, otro 39,3% tuvieron algún episodio emético aislado de pequeña intensidad y por último, en el 9,8% restante se registraron vómitos moderados. Ninguna paciente tuvo lo que convinimos en denominar como vómitos graves, bien por su frecuencia (más de 4 episodios eméticos a lo largo de la inducción) o bien por su marcada intensidad. En resumen, en nuestro colectivo en el 90,2% del total de las gestantes inducidas no se evidenciaron vómitos o presentaron leves manifestaciones eméticas.

Si comparamos nuestra incidencia de vómitos con las que se han referido en la literatura, se puede inferir que el presente método inductor presenta una proporción baja de vómitos. Sin embargo, creemos que la utilización sistemática de la premedicación antiemética

(expuesta en el apartado V.3) ha contribuido de forma decisiva en estos óptimos resultados. Otros autores como Sharma (250) y Kent (252) coinciden con nosotros en señalar la disminución de la incidencia de vómitos con la administración de 10 mgr. de clorpromazina i.v. una hora antes del comienzo de la inducción.

Con respecto a la diarrea, el análisis de los datos del presente estudio evidenció una incidencia muy baja en nuestras pacientes, a pesar de que no utilizamos de forma sistemática premedicación antidiarreica. De manera que, sólo se registraron episodios diarreicos leves en el 3,2% del total de inducciones realizadas. Nuestros resultados en cuanto a la incidencia de tal sintomatología son significativamente mejores a los comunicados por otros autores en la literatura. Apoyan esta aseveración los datos publicados en diversos trabajos, en relación a la incidencia de diarrea en las inducciones realizadas mediante la administración intravenosa de PG E<sub>2</sub>; así Karim y Filshie (194) refieren un 8%, Roberts (200) un 25%, Hillier (199) un 10% y Keirse (208) un 13%, siendo todavía superiores las cifras referidas con el empleo de la PG F<sub>2</sub>α intravenosa, ya que en tal situación Karim y Filshie (58) comunicaron un 50% de diarrea y Hillier (199) un 60%.

Otro de los efectos secundarios descritos para las prostaglandinas es el efecto hiperpiréxico de las mismas. Chiesa y Petersen (78) describen que desde 1968 es bien conocida la amplia distribución de las prostaglandinas E y F en el cerebro. Al inyectar pequeñas dosis de PG E<sub>1</sub> o PG E<sub>2</sub> en el cerebro de muchas especies se produce fiebre. Está demostrado que el lugar exacto de la acción pirética de los prostanoideos es el área preóptica, en el hipotálamo anterior, cerca de las paredes del tercer ventrículo (78). La acción estimuladora de las PG E sobre el centro termoregulador provoca un pequeño aumento en la producción de calor, al tiempo que disminuyen los mecanismos de pérdida calórica. Por este

motivo, la aspirina o la indometacina, al inhibir la biosíntesis de las prostaglandinas, no sólo disminuyen la fiebre, sino que impiden la liberación de las PG E en el líquido cefalorraquídeo (78). Las PG E son por tanto importantes mediadoras de la fiebre en el sistema nervioso central.

En nuestro estudio se realizó un control horario de la temperatura de nuestras pacientes durante el proceso de inducción y en las dos horas que siguieron al mismo, lo que nos ha permitido constatar las temperaturas máximas alcanzadas y los incrementos termométricos durante la inducción.

La temperatura máxima media alcanzada en nuestro colectivo fue de  $37,6 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$  (rango entre  $36,7^{\circ}\text{C}$  y  $39^{\circ}\text{C}$ ). El análisis estadístico de los datos nos ha permitido evidenciar que el 73,8% de las pacientes del presente estudio tuvieron temperaturas máximas que no superaron los  $37,9^{\circ}\text{C}$  durante el proceso inductor ni en las dos horas postinducción.

Con la finalidad de conseguir una mejor valoración del efecto hiperpirético en nuestro estudio, se analizó también, en cada paciente, el incremento diferencial termométrico entre la temperatura basal de la gestante antes de iniciarse la administración i.v. de PG E<sub>2</sub> y la temperatura máxima alcanzada durante el proceso inductor. El incremento termométrico medio para el conjunto de las 61 pacientes inducidas fue de  $1,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  (rango entre  $0,2^{\circ}\text{C}$  y  $2,5^{\circ}\text{C}$ ). El estudio estadístico permitió concluir que el 82,0% de las gestantes inducidas presentaron elevaciones térmicas no superiores a  $1,5^{\circ}\text{C}$  y sólo un 6,5% tuvieron incrementos térmicos de más de  $1,9^{\circ}\text{C}$ , siendo importante reseñar que tales incrementos, incluso aquéllos que superaron los  $1,9^{\circ}\text{C}$ , fueron transitorios en el 100% de las inducciones; así en la totalidad de las pacientes la gráfica termométrica retornó a los valores basales transcurridas las dos primeras horas postinducción.

En la literatura al respecto, autores como Roberts (200) refiere que el 100% de las gestantes inducidas alcanzaron los  $37,5^{\circ}\text{C}$  en algún momento de la inducción, presentando

pirexia marcada ( $39^{\circ}\text{C}$ - $40^{\circ}\text{C}$ ) el 9,37% de las mismas. Este autor, ya entonces, especificó que el efecto hiperpirético de las prostaglandinas era transitorio. Así mismo, Murray (201) describió discreta pirexia en el 100% de las pacientes, aunque no puntualizó los valores máximos alcanzados ni los incrementos termométricos. Hendricks (198) constató un 20% de fiebre (más de 100 F) en las inducciones realizadas con PG  $\text{E}_2$  i.v. y un 80% en las que se realizaron con PG  $\text{F}_{2\alpha}$  i.v. Otros autores como Hillier y Embrey (199) evidenciaron pirexia (más de  $1^{\circ}\text{C}$ ) en el 10% de las gestantes inducidas con PG  $\text{E}_2$  i.v. y en 20% del grupo que se indujo con PG  $\text{F}_{2\alpha}$ . Naismith (203), utilizando el método combinado de PG  $\text{E}_2$  y oxitocina i.v., comunicó pirexia (más de  $37,7^{\circ}\text{C}$ ) en el 100% de las inducciones, y puntualizó que un 4% de las mismas presentaron incrementos térmicos superiores a  $38,4^{\circ}\text{C}$ . El mencionado autor, una vez más, insiste en que las cifras térmicas se normalizaron totalmente a las dos horas de finalizar la perfusión prostaglandínica. En otro orden de cosas, Schmidt (206) empleó para las inducciones del segundo trimestre gestacional el sulprostone i.v., publicando una incidencia de elevaciones térmicas del 12%, aunque en ningún caso se superaron los  $38^{\circ}\text{C}$  según refirió el autor. Walther y Gruber (207) compararon los efectos secundarios de la PG  $\text{E}_2$  y de su análogo, el sulprostone, evidenciando una incidencia de fiebre (mayor o igual a  $38^{\circ}\text{C}$ ) en el 30% de las pacientes inducidas con PG  $\text{E}_2$  i.v., no registrándose tal efecto adverso con el sulprostone. Sin embargo, Keirse (208) que utilizó, al igual que los autores previos, el sulprostone i.v. comunicó una incidencia de hiperpirexia del 26%, aunque el autor no especificó los valores máximos alcanzados.

Según lo expuesto hasta aquí, parece que la utilización del análogo de PG  $\text{E}_2$  (Sulprostone) disminuye la incidencia y la magnitud del efecto hiperpirético de las prostaglandinas. Nosotros con el empleo de otro análogo, la dinoprostona, hemos obtenido unos resultados al respecto, que están en la línea de los comunicados con el sulprostone, y

coincidimos con los autores previos en señalar la naturaleza transitoria de tal efecto secundario.

Con respecto a los efectos cardiovasculares de las prostaglandinas Willis (253), en 1987, realizó un importante trabajo para evaluar las repercusiones cardíacas maternas de los prostanoïdes en inducciones del segundo trimestre gestacional, realizadas mediante la administración de supositorios vaginales de PG E<sub>2</sub>. Willis constató las modificaciones del gasto cardíaco en las gestantes inducidas, utilizando un método no invasivo, el Doppler, y evidenció un incremento máximo medio de 64,5%. Este resultado es similar al descrito durante la inducción oxitócica del parto en gestantes a término. No obstante, dado que el gasto cardíaco es mayor en el segundo trimestre de la gestación, los valores absolutos del gasto cardíaco durante la inducción en esta etapa gestacional son superiores a los observados durante el trabajo de parto a término. A pesar de lo referido, Willis (253), Hughes (254) y Kajanoja (212) coinciden en señalar que se debe ser muy estricto a la hora de utilizar prostanoïdes en pacientes cardiópatas.

Por un lado, Secher (255) demostró que la administración PG F<sub>2</sub>α duplicaba el valor de la resistencia vascular pulmonar, mientras que la PG E<sub>2</sub> no provocaba cambios al respecto. Por otro lado, Hughes (254) que estudió los efectos hemodinámicos de la PG E<sub>2</sub> evidenció una moderada hipotensión y taquicardia leve, ambas transitorias. Hughes considera que la PG E<sub>2</sub> causa una leve vasodilatación sistémica y pulmonar, por acción directa de la prostaglandina sobre el músculo liso vascular; induciendo, de este modo, un reflejo compensatorio que eleva el gasto cardíaco para mantener la presión arterial media. No existen evidencias de un efecto inotrópico directo de la PG E<sub>2</sub> sobre el músculo cardíaco.

Hughes (254) también refiere que la PG E<sub>2</sub> estimula la diuresis en virtud del incremento del flujo sanguíneo renal, secundario a la dilatación de la arteria renal.

Cuando se ha utilizado la administración de PG E<sub>2</sub> intravenosa para realizar inducciones en el segundo trimestre de la gestación, diversos autores han evaluado las posibles repercusiones cardiovasculares de tal proceder, y ninguno ha descrito alteraciones de esta índole con el uso del mencionado prostanoides. De este modo, Hendricks (198), a pesar de utilizar altas dosis de PG E<sub>2</sub> i.v., no evidenció modificaciones significativas de los parámetros cardiovasculares, no encontró cambios en la TAD ni en la TAS, y sólo apreció una elevación transitoria de la frecuencia cardíaca, que el mencionado autor, relaciona con la concomitante elevación térmica, cuando ésta se presenta. Hillier y Embrey (199) tampoco encontraron en sus inducciones cambios significativos en la TAD ni en la TAS; aunque, refirieron taquicardia transitoria en el 60% de las pacientes inducidas con PG E<sub>2</sub> i.v.

En nuestro estudio, coincidiendo con los autores previos, no se registraron alteraciones cardiovasculares significativas a lo largo del proceso inductor ni en el período postinducción. De este modo, no hubo variaciones en la tensión arterial sistólica ni en la diastólica que condujeran a hipo o hipertensión, no se registraron alteraciones en el electrocardiograma ni en la PVC, ninguna paciente refirió sensación subjetiva de dolor retroesternal, y sólo se evidenció en nuestro colectivo una taquicardia leve transitoria en el 53,7% de las pacientes, que coincidió con elevación térmica en el 80% de los casos.

En relación al efecto de los prostanoïdes sobre el aparato respiratorio parece unánime la opinión del efecto constrictor que ejerce la PG F<sub>2</sub>α sobre el músculo liso bronquial, y el efecto opuesto que ejerce, en general, la PG E<sub>2</sub>. Así, Hughes (254) remarca en su publicación la referida diferencia entre ambos prostanoïdes. Además, diversos autores han constatado en la práctica el efecto broncoconstrictor de la PG F<sub>2</sub>α. De este modo, Roberts (200) describió un caso de cianosis transitoria en una paciente perfundida con PG F<sub>2</sub>α.

Hillier y Embrey (199) comunicaron también un caso de disnea transitoria durante la inducción mediante la administración intravenosa del mencionado prostanoide. A pesar de que el efecto broncoconstrictor se imputa directamente a la PG  $F_2\alpha$ , todos los autores coinciden en contraindicar el uso de cualquier prostaglandina en pacientes asmáticas o con patología respiratoria severa. En el presente estudio no hemos evidenciado ningún efecto respiratorio adverso durante la inducción, tal vez porque la prostaglandina utilizada ha sido la PG  $E_2$  y también porque se han excluido del método inductor a aquellas gestantes con historia de asma bronquial.

Otro de los efectos secundarios relacionado de forma clásica con la perfusión prostaglandínica, especialmente de PG  $E_2$ , es la aparición de lo que los autores han denominado como flebitis local. En este sentido, Roberts (200) describió un eritema venoso o flebitis de la vena periférica utilizada para la perfusión prostaglandínica en el 100% de las pacientes y, en un 32% de ellas el enrojecimiento se acompañó de intenso dolor local que obligó a cambiar la vía de perfusión. Así mismo, Murray (201), a pesar de utilizar bajas dosis de PG  $E_2$  para la inducción, comunicó flebitis local en el 100% de las gestantes. Por otro lado, Hendricks (198) con dosis prostaglandínicas altas publicó una incidencia de flebitis del 60%. Hillier y Embrey (199) por su lado, compararon los efectos secundarios de la perfusión de PG  $E_2$  y de PG  $F_2\alpha$ , y observaron un eritema local en un 90% de las pacientes perfundidas con la PG  $E_2$ ; y además, puntualizaron que el síntoma era más intenso y frecuente cuando se alcanzaba el ritmo máximo de 20 microgramos/minuto. No obstante, todos los autores describen tal efecto adverso como local y transitorio, sin evidencia alguna de trobiflebitis. Posteriormente, con la utilización del análogo de PG  $E_2$  (el sulprostone), Schmidt (206) obtuvo una incidencia muy baja de flebitis, de sólo un 1,7%. Walther y

Gruber (207) al comparar la PG E<sub>2</sub> y su análogo, el sulprostone, señalaron una incidencia del mencionado efecto del 30% para la PG E<sub>2</sub> y del 0% para su análogo.

En el presente estudio sólo se objetivó eritema local en 4 pacientes, lo que representa una incidencia del 6,5% del total de pacientes inducidas, y en ningún caso refirieron dolor local. Nosotros atribuimos esta baja incidencia a dos factores: El primero, sería probablemente la utilización en nuestro colectivo de un análogo de PG E<sub>2</sub>, la dinoprostona, que quizás al igual que el sulprostone reduzca la incidencia de tal efecto local. El segundo, y al parecer el más importante, fue el tipo de vía de administración del prostanoide. En relación a este hecho, es necesario señalar que en las inducciones del presente estudio se realizó la administración prostaglandínica a través del Drum, y sólo en 6 pacientes se utilizó una vía venosa periférica del miembro superior. Precisamente, apareció eritema local en 4 de estas 6 pacientes, lo que representa un 66% de aquéllas en las que se administró el prostanoide directamente en una vía periférica. Por tanto podemos inferir que el drum ha mitigado en extremo el referido efecto adverso. Por otro lado, es también importante insistir que en nuestras pacientes no se registraron manifestaciones dolorosas locales, tal vez porque hemos procedido a la aplicación tópica de un heparinoide semisintético en cuanto se objetivaba la aparición de un leve eritema local. Por último, coincidimos con el resto de los autores en describir el eritema local como un síntoma transitorio, que desapareció en el 100% de los casos durante las primeras horas postinducción.

En el apartado V.6 del texto hemos realizado un análisis de las repercusiones que nuestro método inductor puede ejercer sobre determinados parámetros hematológicos, centrándonos especialmente en aquéllos que en la literatura se han relacionado de forma directa o indirecta con la administración intravenosa de prostanoideos.



En el presente estudio se investigó la incidencia de leucocitosis durante el proceso inductor. Dadas las modificaciones hematológicas producidas durante el embarazo y el parto no inducido a término, nosotros convinimos en considerar como leucocitosis a aquellos recuentos superiores a 15.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>. En nuestro colectivo el 50,8% de las gestantes presentaron leucocitosis a lo largo de la inducción, y en ningún caso se detectaron cifras que pudieran catalogarse de leucocitosis grave, con recuentos superiores a 20.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>. Además, en nuestra serie la leucocitosis fue transitoria en el 100% de los casos, retornando los valores a la normalidad en las primeras 24 horas del puerperio inmediato.

La revisión bibliográfica del tema pone de manifiesto que autores como Hendricks (198) describió una leucocitosis leve transitoria durante la perfusión prostaglandínica y la relacionó en parte con el proceso de flebitis local. Otros autores como Hillier y Embrey (199) publicaron una incidencia de leucocitosis del 90%, con cifras leucocitarias entre 11.800 y 20.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>. Walther y Gruber (207) comunicaron un aumento significativo de la cifra de leucocitos durante la inducción de gestantes del 2º trimestre, realizadas mediante la administración intravenosa de sulprostone.

Todos los autores coinciden con nosotros en señalar el carácter transitorio de la elevación leucocitaria, que no se relaciona tampoco con una mayor incidencia de infección puerperal, según los resultados expuestos en el apartado V.7.

En el presente estudio se intentó esclarecer en parte la relación entre leucocitosis y administración prostaglandínica, para lo que se determinó la dosis total media de PG E<sub>2</sub> perfundida en el grupo de pacientes que presentaron leucocitosis y en el grupo con recuento leucocitario normal. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, por lo que podemos inferir que la dosis total de prostaglandina no parece ejercer

influencia sobre la incidencia de leucocitosis. No hemos encontrado referencias bibliográficas al respecto.

Otro aspecto hematológico que se investigó en el presente estudio fue la repercusión que nuestro método pudiera ejercer sobre las pérdidas sanguíneas en este tipo de inducciones, y para ello se analizaron las variaciones del hematocrito y de la hemoglobina antes y después del proceso inductor. De este modo, se objetivó en nuestro colectivo que el descenso medio del hematocrito fue de  $1,9 \pm 0,6\%$  y el de la hemoglobina fue de  $0,8 \pm 0,4$  gr.%. Estos resultados indican que, en las inducciones del segundo trimestre gestacional realizadas con el método presentado, las pérdidas sanguíneas son superponibles a las consideradas como fisiológicas en el parto de gestantes a término, que oscilan entre 500 y 600 cc.

En las inducciones de la segunda etapa gestacional las pérdidas hemáticas extrafisiológicas pueden estar relacionadas con dos situaciones. La primera de ellas, relativa al tipo de sustancia uteroestimulante empleada, que pueda generar per se alteraciones de los mecanismos de la coagulación; y la segunda, referida a aquellas posibles complicaciones (laceraciones cérvico-vaginales, retención placentaria, atonía uterina), que devengan en un sangrado activo.

Para finalizar con los aspectos hematológicos, se investigó en el presente estudio la posible repercusión que nuestro método inductor pudiera ejercer sobre la coagulación.

Los métodos inductores clásicos empleados durante el segundo trimestre de la gestación (instilación intraamniótica de soluciones salinas hipertónicas o urea hiperosmolar) están involucrados con alteraciones maternas de los mecanismos de la coagulación. Existen numerosas referencias bibliográficas que relacionan el uso de estos métodos con el desarrollo de una coagulación intravascular diseminada (C.I.D.) o coagulopatía de consumo (12, 216, 219, 240, 257, 258). De este modo, Lauersen (240) refiere que con el empleo de la urea

hiperosmolar disminuye el fibrinógeno y el número de plaquetas en 1/6 de los casos, y aumentan los PDF en el 40% de las pacientes. Incluso, Cohen (259) comunica un aumento del riesgo de coagulopatía de consumo cuando se utiliza de forma combinada la instilación intraamniótica de solución salina y la oxitocina intravenosa.

Por el contrario, diversas publicaciones han demostrado que las prostaglandinas no ejercen repercusión alguna sobre los factores de la coagulación (12, 212, 216, 217, 218, 219, 240, 260). Esto representa una enorme ventaja, que justifica, una vez más, la utilización de estas sustancias uterotónicas como fármacos inductores en la segunda etapa gestacional.

No hemos encontrado referencia bibliográfica alguna que relacione la administración intravenosa de las prostaglandinas con el desarrollo de coagulopatía materna. No obstante, nosotros nos propusimos analizar en nuestra muestra la incidencia de tal complicación.

Para cumplir nuestro objetivo, evaluamos los parámetros hematológicos que de forma directa o indirecta se relacionan con el mecanismo de la coagulación. Así, cuantificamos el número de plaquetas, el tiempo de protrombina, la actividad parcial de tromboplastina, el fibrinógeno y los PDF antes, durante y después del proceso inductor.

En nuestra muestra no se registraron alteraciones relevantes de ninguno de estos parámetros, y nunca hubo evidencia clínica ni analítica de coagulopatía de consumo. Hemos considerado como representativos los valores de fibrinógeno determinados a las dos horas postinducción (tabla V.6.2.I). Los niveles de fibrinógeno fueron estrictamente normales en el 100% de los casos. El nivel medio de fibrinógeno para el conjunto de las 61 inducciones realizadas fue de  $349 \pm 47$  mgr % (rango entre 228 y 492 mgr %). En ningún caso se constató elevación de los PDF.

En resumen, el método inductor empleado en el presente estudio no parece que produzca alteraciones clínicas ni analíticas de la coagulación.

La evaluación postinducción es un excelente indicador de la efectividad práctica de un determinado método inductor. Por ello, hemos realizado un análisis del puerperio inmediato y tardío de las inducciones del presente estudio.

Durante la estancia hospitalaria, se realizaron los cuidados puerperales habituales a nuestras pacientes, y mantuvimos una estrecha vigilancia clínica y analítica de las mismas.

Como ya se ha comentado en los apartados V.2.11 y V.7 del texto, se realizó de forma sistemática un legrado tras el alumbramiento. Sólo en 2 pacientes (3,2%) se objetivó una leve hemorragia postlegrado, que cedió con ergotínicos intravenosos y unos minutos de masaje uterino. No se registraron atonías uterinas postlegrado y pudimos comprobar la completa integridad del canal blando en el 100% de las pacientes inducidas.

Durante el puerperio inmediato todas las pacientes fueron tratadas de forma electiva con metilergometrina oral (0,2 mgr/8 h.), y se realizó de forma sistemática un control ecográfico en el primer día puerperal. En 5 pacientes (8,2%) se objetivaron imágenes ecográficas compatibles con persistencia de restos. Prescribimos a estas pacientes una pauta adicional de venoclisis oxitócica durante 24 horas, tras las cuales practicamos un nuevo control ecográfico. La evolución clínica y ecográfica fue satisfactoria en 4 de ellas y sólo la paciente restante (1,6%) precisó la realización de un segundo legrado. En este caso, el legrado se efectuó sin incidencias y bajo control oxitócico, obteniéndose moderada cantidad de restos deciduo-coriales.

En nuestra muestra el 100% de las pacientes permanecieron apiréticas durante el puerperio. No se objetivaron síntomas ni signos clínicos-analíticos sugestivos de endometritis puerperal. Se descartó leucocitosis puerperal en el 100% de las pacientes. Y por último, ninguna paciente requirió antibioticoterapia.

En el presente estudio, la única incidencia puerperal constatada se refiere al caso de la paciente que precisó la realización de un relegrado, que representa un 1,6% del total de la muestra.

En resumen, podemos concluir que en nuestro estudio el puerperio cursó con normalidad en el 98,4% del total de gestantes inducidas. Estos resultados son muy satisfactorios y parecen confirmar la utilidad práctica del método inductor.

Ya se ha discutido en el apartado VI.2 las ventajas que parece reportar la realización sistemática del legrado postinducción. Esto probablemente ha contribuido a disminuir de forma significativa la incidencia de hemorragia y endometritis puerperal. Así mismo, hemos analizado en el referido apartado la incidencia de retenciones placentarias en nuestro estudio, que resultó ser muy baja en relación con las comunicadas por otros autores. De forma paralela, es importante reseñar que en nuestro colectivo se ha constatado la integridad del canal blando en el 100% de los casos, lo que significa una incidencia de laceraciones cérvico-vaginales del 0%. También se han analizado en el apartado VI.2 los factores que a nuestro juicio han contribuido a la obtención de tan buenos resultados.

En cuanto a la incidencia de endometritis puerperal, Castadot (216) refiere que el riesgo de infección aumenta cuando se prolonga el intervalo de la inducción, sobre todo si rebasa las primeras 24 horas.

Con nuestro método inductor hemos conseguido un intervalo inducción-expulsión reducido, en relación a los comunicados en la literatura; siendo inferior a 24 horas en el 98,3% de las pacientes, y sólo una paciente alcanzó el intervalo máximo de 25 horas. Este aspecto, que se ha analizado de forma pormenorizada en el apartado VI.2, ha contribuido muy probablemente en el logro de nuestros buenos resultados puerperales. Sin olvidar los beneficios inherentes al método, la pauta de atención al expulsivo y al alumbramiento, la

realización sistemática del legrado y por último, el exhaustivo control al que hemos sometido a todas nuestras pacientes.

Es necesario puntualizar que también nos propusimos realizar en la totalidad de las pacientes una evaluación puerperal tardía (a los 40 días del alta hospitalaria). Sólo así resulta posible analizar por completo la evolución postinducción de las pacientes del estudio. La totalidad de las revisiones evidenciaron una exploración ginecológica normal, la anamnesis no evidenció patología puerperal domiciliaria y por último, es importante reseñar que el 100% de las pacientes habían presentado su primera menstruación normal postinducción. Antes del alta definitiva, se recomendó a la totalidad de las parejas acudir a un centro especializado para la obtención de un adecuado consejo genético.

Finalmente, analizamos en el presente estudio la estancia media hospitalaria. Se ha considerado como tal el período de tiempo comprendido entre el comienzo del ingreso y el momento del alta hospitalaria. En nuestro colectivo la estancia media hospitalaria fue de 4,08 días (rango entre 4 y 5 días).

Nuestros resultados al respecto son superponibles a los habituales de los denominados partos eutócicos de gestantes a término. En cuanto a lo relativo al segundo trimestre gestacional, es necesario que recordemos las tediosas inducciones realizadas con los oxitócicos convencionales, que se prolongaban durante días con repetidos intentos de inducción.

Por consiguiente, parece que con nuestro método hemos reducido considerablemente la estancia media hospitalaria de los métodos clásicos convencionales. Este hecho supone dos ventajas. La primera se refiere a la reducción del coste económico del proceso, que tiene importancia en la política sanitaria del país. La segunda, y quizás la más importante, se

deduce de lo siguiente: "Una estancia media hospitalaria óptima es un buen indicador sanitario y refleja la efectividad práctica de un determinado proceder metodológico".

## **CAPITULO VII**

## **CONCLUSIONES**



Se exponen a continuación y de forma resumida las principales conclusiones extraídas del trabajo.

- 1<sup>a</sup>.- La administración intravenosa de PG E<sub>2</sub> es un método simple, fácil y suficiente para inducir con éxito durante el segundo trimestre de la gestación. Representa también una buena alternativa terapéutica a la técnica de instilación intraamniótica de prostaglandinas, sobre todo para aquellas gestaciones que cursan oligoamnios.
- 2<sup>a</sup>.- La preinducción en el segundo trimestre de la gestación acorta el intervalo inducción-expulsión de forma marcadamente significativa, tanto en primíparas como en multíparas; aunque ofrece mayor significado estadístico para las primíparas.
- 3<sup>a</sup>.- La preinducción durante el segundo trimestre de la gestación disminuye de forma significativa la dosis total de PG E<sub>2</sub> intravenosa requerida para la inducción propiamente dicha.
- 4<sup>a</sup>.- La preinducción aumenta la tasa de éxitos de las inducciones realizadas durante el segundo trimestre de la gestación. De hecho, en nuestro estudio el 100% de las gestantes preinducidas finalizaron con éxito la inducción en las primeras 24 horas.
- 5<sup>a</sup>.- La administración intravenosa del análogo de la PG E<sub>2</sub> (Dinoprostona) consigue una tasa de éxitos muy satisfactoria, ya que en nuestro estudio alcanza un porcentaje del 98,3% en las primeras 24 horas.

- 6ª.- La utilización combinada de preinducción intracervical con gel de "dinoprostona" e inducción posterior mediante la administración intravenosa del mismo análogo, permite conseguir un intervalo inducción-expulsión muy satisfactorio. Así, en nuestro estudio dicho intervalo fue de 10 h. 31', siendo significativamente menor a los referidos con la simple administración intravenosa de prostanoides durante el segundo trimestre de la gestación.
- 7ª.- En el presente estudio se han conseguido óptimos resultados con la utilización de un análogo de la PG E<sub>2</sub> ("dinoprostona"), con dosis medias y aplicando un protocolo de bloques de perfusión. Este protocolo introduce un aspecto sin precedente bibliográfico, que consiste en intercalar períodos de supresión de venoclisis prostaglandínica durante 30 minutos, entre los sucesivos bloques de perfusión.
- 8ª.- En nuestro estudio, el factor paridad no modifica los requerimientos prostaglandínicos en las inducciones realizadas durante el segundo trimestre de la gestación. La paridad tampoco es un factor determinante de la duración total del proceso inductor en esta etapa gestacional.
- 9ª.- En las inducciones del segundo trimestre gestacional, según nuestra experiencia, es necesaria la realización de un legrado postinducción, ya que en el estudio se obtuvo en la mayoría de los casos moderada cantidad de restos coriales. Además el procedimiento permite un despistaje simultáneo de laceraciones cérvico-vaginales.
- 10ª.- Con el presente método inductor se objetiva una baja incidencia de retenciones placentarias. En nuestro estudio el porcentaje de tal complicación fue sólo del 3,2%.

- 11<sup>a</sup>. - El método inductor presentado, que utiliza premedicación antiemética sistemática, se asocia con una baja incidencia de vómitos, ya que en el 90,2% de las pacientes no se evidenciaron vómitos o tuvieron leves manifestaciones eméticas.
- 12<sup>a</sup>. - La incidencia de diarrea fue espectacularmente baja en el presente estudio, ya que sólo se registraron episodios diarreicos leves en el 3,2% del total de inducciones realizadas; a pesar de que no utilizamos de forma sistemática premedicación antidiarreica.
- 13<sup>a</sup>. - El presente método inductor que utiliza la administración intravenosa de dinoprostona induce un incremento termométrico medio de 1,0°C a lo largo de la inducción, siendo transitoria la naturaleza de tal efecto secundario en el 100% de las pacientes.
- 14<sup>a</sup>. - Nuestro método inductor ha evidenciado taquicardia leve transitoria en el 53,7% de las pacientes. No se han registrado alteraciones significativas de la tensión arterial sistólica y diastólica, ni en el ECG y la PVC.
- 15<sup>a</sup>. - La administración de la PG E<sub>2</sub> a través de una vía central ha permitido la desaparición de la flebitis local descrita en la bibliografía por la mayoría de los autores.
- 16<sup>a</sup>. - Con nuestro método inductor se constató una incidencia de leucocitosis leve del 50,8%. Dicha elevación leucocitaria presentó un carácter transitorio. En nuestro estudio la dosis total de PG E<sub>2</sub> administrada no ejerció influencia estadísticamente significativa en la incidencia de leucocitosis.

- 17<sup>a</sup>. - Con el presente método inductor no se han registrado alteraciones clínicas ni analíticas de la coagulación en las pacientes del estudio.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- KLOOSTERMAN G J. "The universal aspects of childbirth: Human birth as a socio-psychosomatic paradigm". J. Psychosom. Obstet Gynec. 1982; 1: 35-41. Citado por Salvatierra V. (1989), op. cit. (6).
- 2.- HERTZ D G. "Reject of motherhood: Psychosomatic appraisal of habitual abortion". Psychosomatics. 1973; 14: 157-165. Citado por Salvatierra V. (1989), op. cit. (6).
- 3.- MOLINSKI H. "Psychological changes in women during pregnancy and postpartum". En Leysen B., Nijs P., Richter D. (Eds). Research in Psychosomatic Obstetrics and Gynecology. 1986. Citado por Salvatierra V. (1989), op. cit. (6).
- 4.- LIGHT H K., FENSTER C. "Maternal concerns during pregnancy". Am. J. Obstet. Gynecol. 1974; 118: 46-50.
- 5.- DAVIDS A., DE VAULT S. "Maternal anxiety during pregnancy and childbirth abnormalities". Psychosom Med. 1962; 24: 464-470. Citado por Salvatierra V. (1989), op. cit. (6).
- 6.- SALVATIERRA V. "Psicobiología del embarazo y sus trastornos". Ed. Martínez Roca (1ª Ed). Barcelona, 1989.
- 7.- GONZALEZ-GOMEZ F., GOLBUS M S. "Diagnóstico prenatal y terapia fetal". Ed. Servicio de publicaciones de la Universidad de Granada (1ª Ed). Granada, 1988.

- 8.- PRITCHARD J A., RATNOFF O D. "Studies of fibrinogen and other hemostatic factors in women with intrauterine death and delayed delivery". Surg. Gynecol. Obstet. 1955; 101: 467-477. Citado por Lauersen N H. (1986), op. cit. (240).
- 9.- O'DRISCOLL D T., LAUELLE S M. "Blood coagulation defect associated with missed abortion". Lancet. 1955; 2: 1169-1174.
- 10.- DE LA FUENTE P., BAJO J M., OLAIZOLA J I. "Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas" Ed. Interamericana (1ª Ed). Madrid, 1984.
- 11.- HENRION R., DUMÉZ Y., AUBRY J P., AUBRY M C. "Diagnostic prenatal et médecine foetale". Ed. Masson (1ª Ed). París, 1987.
- 12.- CARRERA J M., ALEGRE M., NAVARRETE L., SABATER J., SALVADOR C., SOLE M T. "Diagnóstico prenatal: Genética, Ecografía, Bioquímica, Medicina fetal". Ed. Salvat (1ª Ed). Barcelona, 1987.
- 13.- ABUREL E. "Le detachment du travail par injections intraamniotique de substances tocogenes". Rev. Med. Chir. Jassu. 1939; 50: 121-127.
- 14.- JOHNSON J W C., CUSHNER I M., STEPHENS N L. "Hazards of using hipertonic saline for therapeutic abortion". Am. J. Obstet. Gynecol. 1966; 94: 225-230.

- 15.- BERGER G S., GIBSON J J., HARVEY R P., TYLER C W., PAKTER J. "One death and a cluster of febrile complications related to saline abortion". *Obstet Gynecol.* 1973; 42: 121-125.
- 16.- BERKOWITZ R L. "Electrolyte changes and serious complications after hipertonic saline instillation". *Clin. Obstet. Gynecol.* 1971; 14: 166-171.
- 17.- STEINBERG C R., BERKOWITZ R L., MERKATZ I R., ROBERTS R B. "Fever and bacteremia associated with hipertonic saline abortion". *Obstet Gynecol.* 1972; 39: 673-678.
- 18.- LOUDON J D O. "The use of high concentration oxytocin intravenous drips in the management of missed abortion". *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 1959; 66: 277-281.
- 19.- TOAAFF R., AYALON D., GOGOL G. "Clinical use of high concentration oxytocin". *Obstet Gynecol.* 1971; 37: 112-116.
- 20.- LIGGING G C. "The treatment of missed abortion by high dosage syntocinon intravenous infusion". *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 1962; 69: 227-281.
- 21.- ANDERSON A B M., TURNBULL A C. "Spontaneous contractility and oxytocin sensitivity of the human uterus in mild-pregnancy". *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 1968; 75: 271-277.



- 22.- MORGAN D B., KIRWAN N A., HANCOCK K W., ROBINSON D., AHMAN S. "Water intoxication and oxytocin infusion". *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1977; 84: 6-12.
- 23.- KARIM S M M. "Use of prostaglandin E<sub>2</sub> in the management of missed abortion, missed labour, and hydatidiform mole". *Br. Med. J.* 1970; 3: 196-197.
- 24.- BYGDEMAN M., TOPPOZADA M., WIQVIST N. "Introduction of midtrimester abortion by intra-amniotic administration of prostaglandin F<sub>2</sub>α". *Acta Physiol Scand.* 1971; 82: 415-419.
- 25.- EDELMAN D A., BRENNER W E., METHA A C. "A comparative study of intraamniotic saline and two PG F<sub>2</sub>α dose schedules for midtrimester abortion". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976; 125: 188-195.
- 26.- KARIM S M M., SHARMA S D. "Second trimester abortion with single intraamniotic injection of prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub>α". *Lancet.* 1971; 2: 47-51.
- 27.- BYGDEMAN M. "The use of prostaglandins and their analogues for abortion". *Clinics in Obstetrics and Gynaecology.* 1984; 11(3): 573-581.
- 28.- KURZROCK R., LIEB C. "Biochemical studies of human semen II. The action of semen on the human uterus". *Proc. Soc. Exp. Biol Med.* 1930; 28: 268-272.

- 29.- COCKRILL J R., MILLER E G., KURZROK R. "The substance in human seminal fluid affecting uterine muscle". Am. J. Physiol. 1935; 122: 577-585.
- 30.- GOLDBLATT M W. "A depressor substance in seminal fluid". J. Soc. Chem. Ind. 1933; 52: 1056-1057.
- 31.- GOLDBLATT M W. "Properties of human seminal plasma". J. Physiol. (Lond). 1935; 84: 208-218.
- 32.- EULER U S. VON. "A depressor substance in the vesicular gland". J. Physiol. (Lond). 1935; 84: 21P-22P.
- 33.- EULER U S. VON. "Uber die spezifische blutdrucksenkende substanz des menschlichen prostata-und-samenblasensekretes". Klin Wochenschr. 1935; 14: 1182-1183.
- 34.- HORTON E W. "Fifty years of prostaglandins". Trends in Pharmacological Sciences. 1979; 1: 59-61.
- 35.- BERGSTROM S. "Prostaglandinets kemi". Nord. Med. 1949; 42: 1465-1470.
- 36.- BERGSTROM S., SJOVALL J. "The isolation of prostaglandin". Acta Chem. Scand. 1957; 11: 1086-1089.

- 37.- BERGSTROM S., DRESSLER F., RYHAGE R., SAMUELSSON B., SJOVALL J. "The isolation of two further prostaglandins from sheep prostate glands". Ark Kemi. 1962; 19: 563-565.
- 38.- SAMUELSSON B. "The identification of prostaglandin  $F_2\alpha$  in bovine lung". Biochem Biophys Acta. 1964; 84: 707-709.
- 39.- BERGSTROM S., DRESSLER F., KRABISCH L., RYHAGE R., SJOVALL J. "The isolation and structure of a smooth muscle stimulating factor in normal sheep and pig lungs" Ark Kemi. 1962; 20: 63-69.
- 40.- HAMBERG M., SAMUELSSON B. "Isolation and structure of a new prostaglandin from human seminal fluid". Biochem Biophys Acta. 1965; 106: 215-217.
- 41.- HAMBERG M., SAMUELSSON B. "Prostaglandins in human seminal plasma". J. Biol. Chem. 1966; 241: 257-259.
- 42.- SAMUELSSON B. "Prostaglandins of human seminal plasma". Biochem J. 1963; 89: 34-37.
- 43.- SAMUELSSON B. " Isolation and identification of prostaglandins from human seminal plasma". J. Biol. Chem. 1963; 238: 3229-3231.
- 44.- BERGSTROM S. "Prostaglandins: Members of a new hormonal system". Science. 1967; 157: 382-386.

- 45.- VAN DORP D A., BEERTHUIS R K., NUGTEREN D H., VONKEMAN H. "The biosynthesis of prostaglandins". *Biochem Biophys Acta*. 1964; 90: 204-207.
- 46.- BERGSTRON S., DANIELSSON H., KLENBERG D., SAMUELSSON B. "The enzymatic conversion of essential fatty acids into prostaglandins". *J. Biol. Chem.* 1964; 239: 4006-4009.
- 47.- BERGSTROM S., DANIELSSON H., SAMUELSSON B. "The enzymatic formation of prostaglandin E<sub>2</sub> from arachidonic acid. Prostaglandins and related factors 32". *Biochem Biophys Acta*. 1964; 90: 207-210.
- 48.- PIKE J E. "Total synthesis of prostaglandins". *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*. 1970; 28: 313-342.
- 49.- COREY E J. "Studies of the total synthesis of prostaglandins". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1971; 180: 24-27.
- 50.- ELIASSON R. "Prostaglandin - Properties, actions and significance". *J. Bio. Pharmacol.* 1963; 12: 405-419.
- 51.- BERGSTRON S. "Prostaglandins: A group of hormonal compounds of widespread occurrence". *Biochem. Pharmacol.* 1963; 12: 413-415.
- 52.- BYGDAMAN M. "The effect of different prostaglandins on human myometrium in vitro". *Acta Physiol. Scand (Suppl)*. 1964; 242: 1-78.

- 53.- PICKLES V R., HALL W J., CLEGG C P., SULLIVAN T J. "Some experiments on the mechanism of action of prostaglandins on the guinea-pig and rat myometrium". Mem. Soc. Endocrin. 1966; 14: 89-93.
- 54.- EMBREY M P., MORRISON D L. "The effect of prostaglandins on human pregnant myometrium in vitro". J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw. 1968; 75: 829-835.
- 55.- KARIM S M M. "Identification of prostaglandins in human amniotic fluid". J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw. 1966; 73: 903-908.
- 56.- KARIM S M M. "Appearance of prostaglandin  $F_2\alpha$  in human blood during labour". Br. Med. J. 1968; 4: 618-621.
- 57.- KARIM S M M., TRUSSEL R R., PATEL R C., HILLIER K. "Response of pregnant human uterus to prostaglandin  $F_2\alpha$  induction of labour". Br. Med. J. 1968; 4: 621-623.
- 58.- KARIM S M M., FILSHIE G M. "Therapeutic abortion using prostaglandin  $F_2\alpha$ ". Lancet. 1970; 1: 157-161.
- 59.- ROTH-BRANDEL U., BYGDEMAN M., WIQVIST N., BERGSTROM S. "Prostaglandins for induction of therapeutic abortion". Lancet. 1970; 1: 190-196.
- 60.- WIQVIST N., BYGDEMAN M. "Induction of therapeutic abortion with intravenous prostaglandin  $F_2$ ". Lancet. 1970; 1: 889-893.

- 61.- FILSHIE G M. "The use of prostaglandin E<sub>2</sub> in the management of intrauterine death, missed abortion and hydatidiform mole". J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1971; 78: 87-90.
- 62.- KARIM S M M., SHARMA S D. "Therapeutic abortion and induction of labour by the intravaginal administration of prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub>α". J. Obstet Gynaecol. Br. Commonw. 1971; 78: 294-298.
- 63.- KARIM S M M., SHARMA S D. " Termination of second trimester pregnancy with 15 methyl analogues of prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub>α". J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1972; 79: 737-743.
- 64.- KARIM S M M., SHARMA S D., FILSHIE G M. "Termination of pregnancy with 15 methyl analogues of prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub>α". J. Reprod. Med. 1972; 9: 383-390.
- 65.- KIRTON K T., FORBES A D. "Activity of 15(S)-methyl prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub>α as a stimulants of uterine contractility". Prostaglandins. 1972; 1: 319-325.
- 66.- BYGDEMAN M., MARTIN J N., WIQVIST N., GREEN K., BERGSTROM S. "Reassessment of systemic administration of prostaglandin for induction of midtrimester abortion". Prostaglandins. 1974; 8: 157-163.
- 67.- BYGDEMAN M., GREEN K., LONDSTROM V., RAMADAN M., FOTIOU S., BERGSTROM S. "Induction of abortion by vaginal administration of 15(S)-methyl-

- prostaglandin  $F_2\alpha$  methyl-ester. A comparison of two delivery systems". Prostaglandins. 1976; 12 (Suppl): 27-52.
- 68.- LANGE A P., SECHER N J., WESTERGAARD J. " Termination of pregnancy in cases of fetal death in utero by intravenous prostaglandin  $F_2\alpha$ ". Prostaglandins. 1976; 11: 101-105.
- 69.- SOUTHERN E M., GUTKNECHT G D., MOHBERG N R. "Vaginal prostaglandin  $E_2$  in the management of fetal intrauterine death". Br. J. Obstet. Gynecol. 1978; 85: 437-441.
- 70.- WIQVIST N., BYGDEMAN M., PAPAGEORGIOU C., TOPPOZADA M. "Intrauterine administration of prostaglandin by the extra-amniotic route". Prostaglandins. 1974; 6: 193-198.
- 71.- CHRISTENSEN N J., BYGDEMAN M. "The use of prostaglandins for termination of abnormal pregnancy". Acta Obstet. Gynecol. Scand (Suppl). 1983; 113: 153-157.
- 72.- HAMBERG M., SVENSON J., WAKABAYASHI T., SAMUELSSON B. "Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation". Proc. Nat. Acad. Sci. 1974; 71: 345-349.
- 73.- WILLIS A L., VANE J R., KUHN D C., SCOTT C G., PETRIN M. "An endoperoxide aggregator (LASS) formed in platelets in response to thrombotic stimuli". Prostaglandins. 1974; 8: 453-458.

- 74.- PIPER P J., VANE J R. "Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonism by anti-inflammatory drugs". *Nature*. 1969; 223: 29. Citado por Chiesa J A L., Petersen A C B. (1983), op. cit. (78).
- 75.- VANE J R. "Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs". *Nature New Biol*. 1971; 231: 232. Citado por Chiesa J A L., Petersen A C B. (1983), op. cit. (78).
- 76.- MONCADA S., GRYGLEWSKI R J., BUINTING S., VANE J R. "An enzyme isolated from arteries transform prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation". *Nature*. 1976; 263: 663-665.
- 77.- MONCADA S., HIGGS E A., VANE J R. "Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin X), a potent inhibitor of platelet aggregation". *Lancet*. 1977; 1: 18-20.
- 78.- CHIESA J A L., PETERSEN A C B. "El ABC de las prostaglandinas". Ed. Toray (1ª Ed). Barcelona, 1983.
- 79.- RAMWELL P W., FOEGH M., LOEB R., LEOVEY E M K. "Synthesis and metabolism of prostaglandins, prostacyclin, and thromboxanes: The arachidonic acid cascade". *Semin. Perinatol*. 1980; 4: 3-13.
- 80.- SPEROFF L., GLASS R H., KASE N G. "Endocrinología ginecológica e infertilidad" Ed. Toray (3ª Ed). Barcelona, 1986.



- 81.- MONCADA S., KORBUT R., BUINTING S., VANE J R. "Prostacyclin is a circulating hormone". *Nature*. 1978; 273: 776-780. Citado por Chiesa J A L., Petersen A C B. (1983), op. cit. (78).
- 82.- TAYLOR B M., SUN F F. "Tissue distribution and biliary excretion of prostacyclin metabolites in the rat". *J. Pharmacol. Exp. Thec.* 1980; 214: 24-30. Citado por Chiesa J A L., Petersen A C B. (1983), op. cit. (78).
- 83.- EMBREY M P. "The effect of prostaglandins on the human pregnant uterus". *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 1969; 76: 783-788.
- 84.- BYGDEMAN M., KWON S K., MUKKERJEE T., WIQVIST N. "Effect of intravenous infusion of prostaglandin E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> on motility of the pregnant human uterus". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1968; 102: 317-326.
- 85.- WIQVIST N., BYGDEMAN M., LINDSTROM V., MUKKERJEE T., ROTH-BRANDEL U. "Effect of prostaglandin E<sub>1</sub> on the midpregnant human uterus". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1968; 102: 327-332.
- 86.- KARIM S M M., HILLIER K., SOMERS K., TRUSELL R R. "The effects of prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> $\alpha$  administered by different routes on uterine activity and the cardiovascular system in pregnant and non pregnant women". *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 1971; 78: 172-181.

- 87.- HUSZAR G. "Biology and biochemistry of miometrial contractility and cervical maturation". *Sem. Perinatol.* 1981; 5: 216-235.
- 88.- HUSZAR G., ROBERTS J M. "Biochemistry and pharmacology of the myometrium and labor: Regulation at the cellular and molecular levels". *Am. J. Obstet Gynecol.* 1982; 142: 225-237.
- 89.- HUSZAR G., NAFTOLIN F., PHIL D. "The myometrium and uterine cervix in normal and preterm labor". *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 571-581.
- 90.- STULL J T., BLUMENTHAL D K., COOKE R. "Regulation of contraction by myosin phosphorylation: A comparison between smooth and sketal muscles". *Biochem. Pharmacol.* 1980; 29: 2537-2543.
- 91.- ADELSTEIN R S. "Phosphorylation of muscle contractile proteins: Introduction". *Fed Proc.* 1980; 39: 1544-1545.
- 92.- HUSZAR G., BAILEY P. "Relationship between acting-myosin interaction and myosin light-chain phosphorylation in human placental smooth muscle". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 135: 718-726.
- 93.- KERRICK W G L., HOAR P E., CASSIDY P S. "Calcium-activated tension: The role of myosin light chain phosphorylation". *Fed Proc.* 1980; 39: 1558-1563.

- 94.- DRISKA S P., AKSOY M O., MURPHY R A. "Myosin light-chain phosphorylation associated with contraction in arterial smooth muscle". Am. J. Physiol. 1981; 240: 222-233.
- 95.- JANIS R A., MOATS-STAATS B N., GUALTIERI R T. "Protein phosphorylation during spontaneous contraction of smooth muscle". Biochem Biophys Res Commun. 1980; 96: 265-270.
- 96.- SCHEID C R., HONEYMAN T W., FAY F S. "Mechanism of  $\beta$ -adrenergic relaxation of smooth muscle". Nature. 1979; 277: 32-36.
- 97.- NAYLER W G., POOLE-WILSON P H. "Calcium antagonists: Definition and mode of action". Basic Res. Cardiol. 1981; 76: 1-7.
- 98.- BOLTON T B. "Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle". Physiol Rev. 1979; 59: 606-613.
- 99.- SOMLYO A P., SOMLYO A V., SHUMAN H., ENDO M. "Calcium and monovalent ions in smooth muscle" Fed. Proc. 1982; 41: 2883-2890.
- 100.- GARFIELD R E., MERRETT D., GROVER A K. "Gap junctions formation and regulation in myometrium". Am. J. Physiol. 1980; 239: 217-228.

- 101.- GARFIELD R E., PURI C P., CSAPO A I. "Endocrine structural, and functional changes in the uterus during premature labor". Am. J. Obstet. Gynecol. 1982; 142: 21-27.
- 102.- GARFIELD R E., RABIDOAU S., CHALLIS J R D., DANIEL E F. "Ultrastructural basic for maintenance and termination of pregnancy". Am. J. Obstet. Gynecol. 1979; 133: 308-315.
- 103.- CARSTEN M E. "Prostaglandins and oxytocin. Their effects on uterine smooth muscle". Prostaglandins. 1974; 5: 33-38.
- 104.- CARSTEN M E. "Hormonal regulation of myometrial calcium transport". Gynecol. Invest. 1974; 5: 269-276.
- 105.- REINER O., MARSHALL J M. "Action of prostaglandin PG F<sub>2</sub> $\alpha$ , on the uterus of the pregnant rat". Arch. Pharmacol. 1976; 292: 243-250.
- 106.- CARSTEN M E. "Prostaglandins and cellular calcium transport in the pregnant human uterus". Am. J. Obstet. Gynecol. 1973; 117: 824-832.
- 107.- GARFIELD R E., KANNAN M S., DANIEL E E. "Gap junction formation in myometrium: Control by estrogen, progesterone, and prostaglandins". Am. J. Physiol. 1980; 238: 81-89.

- 108.- HANZEN C. " Prostaglandines et physiologie de la reproduction humaine et animale". J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1984; 13: 351-361.
- 109.- WAKELING A E., WYNGARDEN L J. "Prostaglandin receptors in the human, monkey and hamster uterus". Endocrinology. 1974; 5: 55-64.
- 110.- HOFMANN G E., RAO CH V., BARROWS G H., SANFILIPPO J S. "Topography of human uterine prostaglandin E and  $F_2\alpha$  receptors and their profiles during pathological states". J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1983; 57: 360-366.
- 111.- BAUKNECHT T., KRAHE B., RECHENBACH L L., ZAHRADNIK H P., BRECKWOLDT M. "Distribution of prostaglandin  $E_2$  and prostaglandin  $F_2\alpha$  receptors in human myometrium". Acta Endocrinol. 1981; 98: 446-450.
- 112.- ABEL M H., BAIRD D T. "The effect of 17- $\beta$ -estradiol and progesterone on prostaglandin production by human endometrium maintained in organ culture". Endocrinology. 1980; 106: 1599-1606.
- 113.- SANDBERG F., INGELMAN-SUNDBERG A., RYDEN G. "The effect of prostaglandin  $E_1$  on the human uterus and Fallopian tubes in vitro". Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1963; 42: 3-8.
- 114.- SANDBERG F., INGELMAN-SUNDBERG A., RYDEN G. "The effect of prostaglandin  $F_1\alpha$ ,  $F_1\beta$ ,  $F_2\alpha$  and  $F_2\beta$  on the human uterus and Fallopian tubes in vitro". Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1965; 44: 585-589.

- 115.- COUTINHO E M., MAIA H S. "The contractile response of the human uterus, Fallopian tubes and ovary to prostaglandins in vivo". *Fertil Steril*. 1971; 22: 539-543.
- 116.- ELIASSON R., POSSE N. "The effect of prostaglandin on the non pregnant human uterus in vivo". *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1960; 39: 112-126.
- 117.- MARTIN J N., BYGDEMAN M. "The effect of locally administered PG F<sub>2</sub>α on the contractility of the nonpregnant human uterus in vivo". *Prostaglandins*. 1975; 9: 245-251.
- 118.- MARTIN J N., BYGDEMAN M. "The effect of locally administered PG E<sub>2</sub> on the contractility of nonpregnant human uterus in vivo". *Prostaglandins*. 1975; 10: 253-259.
- 119.- WIQVIST N., LINDBLOM B., WIKLAND M., WILHELMSSON L. "Prostaglandins and uterine contractility". *Acta Obstet. Gynecol. Scand (Suppl)*. 1983; 113: 23-29.
- 120.- BYGDEMAN M., KWON S., MURKHERJE T., ROTH-BRANDEL U., WIQVIST N. "The effect of the prostaglandin F compound on the contractility of the pregnant human uterus". *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1970; 106: 507-511.

- 121.- WIKLAND M., LINDBLOM B., WILHELMSSON L., WIQVIST N. "Oxytocin, prostaglandins, and contractility of the human uterus at term pregnancy". *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1982; 61: 467-472.
- 122.- KAJANOJA P. "Rupture of the cervix in prostaglandin abortion". *J. Obst. Gynecol. Br. Commonw.* 1974; 81: 242-244.
- 123.- DALE H H. "On some physiological actions of ergot". *J. Physiol.* 1906; 34: 163-205. Citado por Loudon J D O. (1959), op. cit. (18).
- 124.- BELL W B. "The pituitary body: Therapeutic value of the infundibular extract in shock, uterine atony, and intestinal paresis". *Br. Med. J.* 1909; 2: 1609. Citado por Loudon J D O. (1959), op. cit. (18).
- 125.- HOFBAULER J., HOERNER J K. "The nasal application of pituitary extract for the induction of labour". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1927; 2: 137-148. Citado por Gibb D M F. (1985), op. cit. (136).
- 126.- WATSON B P. "Induction of labor. Indications and methods, with special reference to the use of pituitary extract". *Transactions of the American Gynecological Society.* 1920; 45: 31. Citado por Danforth D N. *Tratado de Obstetricia y Ginecología.* Ed. Interamericana (4ª Ed). España, 1986.
- 127.- KAMM O., ALDRICH T B., GROTE I W. "The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland. I. The demonstration of the presence of two active

- principles. II. The separation of the two principles and their concentration in the forms of potent solid preparations". J. Am. Chem. Soc. 1928; 50: 573. Citado por Danforth D N. Tratado de Obstetricia y Ginecología. Ed. Interamericana (4ª Ed). España, 1986.
- 128.- THEOBALD G W., GRAHAM A., CAMPBELL J. "The use of post-pituitary extract in physiological amounts in obstetrics". Br. Med. J. 1948; 2: 123-127. Citado por Gibb D M F. (1985), op. cit. (136).
- 129.- MAXWELL A W. "A comparison of buccal and intravenous oxytocin". J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1964; 71: 37-44.
- 130.- DU VIGNEAUD V., RESSLER C., TRIPPETT S. "The sequence of aminoacids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin". J. Biol. Chem. 1953; 205: 949. Citado por Fuchs F. "Uso de la oxotocina para la inducción del parto". Perinatología Clínica. 1984; 6: 69-80.
- 131.- CLADEYRO-BARCIA R., SICA-BLANCO Y., POSEIRO J J. "A quantitative study of the action of synthetic oxytocin on the pregnant human uterus". J. Pharmacol. Exp. Ther. 1957; 121: 18-24.
- 132.- TURNBULL A C., ANDERSSON A B M. "Induction of labour. Amniotomy". J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1967; 74: 849-854.



- 133.- TURNBULL A C., ANDERSSON A B M. "Induction of labor. Intravenous oxytocin infusion". J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1968; 75: 24-32.
- 134.- FRANCIS J C., TURNBULL A C., THOMAS F F. "Automatic oxytocin infusion equipment for induction of labour". J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1970; 77: 594-602.
- 135.- TOAFF M E., HEZRONI J., TOAFF R. "Induction of labour by pharmacological and physiological doses of intravenous oxytocin". Br. J. Obstet. Gynaecol. 1978; 85: 101-108.
- 136.- GIBB D M F., ARULKUMARAN S., RATNAM S S. "A comparative study of methods of oxytocin administration for induction of labour". Br. J. Obstet. Gynaecol. 1985; 92: 688-692.
- 137.- DE LA FUENTE P., HERNANDEZ-GARCIA J M., CASTILLO J M. "Inducción de parto". En Avances en Obstetricia y Ginecología. Ed. Salvat. Barcelona, 1988; 11: 27-38.
- 138.- CHARD J., BOYD N R H., FORSLING M L., McNEILLY A S., LANDON J. "The development of a radioimmunoassay for oxytocin. The extraction of oxytocin from plasma and its measurement during parturition in human and goat blood". J. Endocrinol. 1970; 48: 223-234.

- 139.- KUMARESAN P., ANANDARANGAM P B., DIANZON W. "Plasma oxytocin levels during human pregnancy and labor as determined by radiomunoassay". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1974; 119: 215-223.
- 140.- DAWOOD M Y., RAGHAVAN H S., POCIASK C., FUCHS F. "Oxytocin in human pregnancy and parturition". *Obstetrics and Gynecology.* 1978; 51: 138-143.
- 141.- LEAKE R D., WEITZMANN R E., GLATZ T H., FISHER D A. "Plasma oxytocin concentrations in men, nonpregnant women, and pregnant women before and during spontaneous labor". *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1981; 53: 730-733.
- 142.- SELLERS S M., HODGSON H T., MOUNTFORD L A., MITCHELL M D., ANDERSSON A B M., TURNBULL A C. "Is oxytocin involved in parturition?". *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1981; 88: 362-365.
- 143.- CALDEYRO-BARCIA R., SERENO J A. "The response of the human uterus to oxytocin throughout pregnancy". En: Caldeyro-Barcia R., Heller H. (Eds). *Oxytocin.* Pergamon Press. Oxford, 1961. Citado por Husslein P. "Mode of action of oxytocin and the role of its receptor in the production of prostaglandins". En: *The role of prostaglandins in labours.* RSM ICSS. London, 1985; 92: 15-24.
- 144.- SOLOFF M S., SCHROEDER B T., CHAKRABURTY J., PEARLMUTTER A F. "Characterization of oxytocin receptors in the uterus and mammary gland". *Fed. Proc.* 1977; 36: 861-866.

- 145.- FUCHS A R., PERIYASAMI S., ALEXANDROVA M., SOLOFF M S.  
"Correlation between oxytocin receptor concentration and responsiveness to oxytocin in pregnant rat myometrium: Effects of ovarian steroids". *Endocrinology*. 1983; 113: 742-749.
- 146.- FUCHS A R., FUCHS F., HUSSLEIN P., SOLOFF M S., FERNSTROM M J.  
"Oxytocin receptors and human parturition: A dual role for oxytocin in the initiation of labor". *Science*. 1982; 215: 1396-1397.
- 147.- FUCHS A R., FUCHS F., HUSSLEIN P., SOLOFF M. "Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition". *Am. J. Obst. Gynecol.* 1984; 150: 734-741.
- 148.- FUCHS A R., HUSSLEIN P., FUCHS F. "Oxytocin and the initiation of human parturition. II. Stimulation of prostaglandin production in human decidua by oxytocin". *Am. J. Gynecol.* 1981; 141: 694-697.
- 149.- FUCHS A R., GOESCHEN K., HUSSLEIN P., RASMUSSEN A B., FUCHS F.  
"Oxytocin and the initiation of human parturition. III. Plasma concentrations of oxytocin and 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin  $F_2\alpha$  in spontaneous and oxytocin-induced labor at term". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983; 147: 497-502.
- 150.- HUSSLEIN P., FUCHS A R., FUCHS F. "Oxytocin and the initiation of human parturition: Prostaglandin release during initiation of labour with oxytocin". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981; 688-693.

- 151.- WILSON T., LIGGINS G C., WHITTAKER D J. "Oxytocin stimulates the release of arachidonic acid and prostaglandin  $F_2\alpha$  from human decidual cells". Prostaglandins. 1988; 35: 771-780.
- 152.- LIGGINS G C. "Ripening of the cervix". Semin. Perinatol. 1978; 2: 261-271.
- 153.- DANFORTH D N., VEIS A., BREEN M., WEINSTEIN H G., BUCKINGHAM J C., MANALO R. "The effect of pregnancy and labour on the human cervix: Changes in collagen, glycoproteins and glycosaminoglycans". Am. J. Obstet. Gynaecol. 1974; 120: 641-651.
- 154.- NORSTROM A., WILHELMSSON L., HAMBERGER L. "Experimental studies on the influence of prostaglandins on the connective tissue of the human cervix uteri". Acta Obstet. Gynecol. Scand. (Suppl). 1983; 113: 167-170.
- 155.- ULDBJERG N., EKMAN G., HERLTOFT P., MALMSTROM A., ULMSTEN U., WINGERUP L. "Human cervical connective tissue and its reaction to prostaglandin E". Acta Obstet. Gynecol. Scand (Suppl). 1983; 113: 163-166.
- 156.- DANFORTH D N. "The fibrous nature of the human cervix, and its relationship to the isthmic segment in gravid and non-gravid uteri". Am. J. Obstet. Gynecol. 1947; 53: 541-557.

- 157.- ITO A., KITAMURA K., MORI Y., HIRAKAWA S. "The change in solubility of type I collagen in human uterine cervix in pregnancy at term". *Biochem Med.* 1979; 21: 262-270.
- 158.- LEPPERT P C., KELLER S., CERETTA J., MANDL I. "Conclusive evidence for the presence of elastin in human and monkey cervix". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 142: 179-184.
- 159.- KITAMURA K., ITO A., MORI Y., HIRAKAWA S. "Glycosaminoglycans of human uterine cervix: Heparan sulfate increase with reference to cervical ripening". *Biochem. Med.* 1980; 22: 59-66.
- 160.- SCOTT J E., ORFORD C R. "Dermatan sulphaterich proteoglycan associates with rat tailtendon collagen at the d band in the gap region". *Biochem. J.* 1981; 197: 213-217.
- 161.- ULDBJERG N., EKMAN G., MALMSTROM A., OLSSON K., ULMSTEN U. "Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans and collagenolytic activity". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983; 147: 662-666.
- 162.- ULDBJERG N., ULMSTEN U., EKMAN E. "The ripening of the human uterine cervix in term of connective tissue biochemistry". *Clin. Obstet. Gynecol.* 1983; 26: 14-28.

- 163.- KITAMURA K., ITO A., MORI Y., HIRAKAWA S. "Changes in the human uterine cervical collagenase with special reference to cervical ripening". *Biochem. Med.* 1979; 22: 332-338.
- 164.- ULDBJERG N., EKMAN G., MALMSTROM A., SPORRONG B., ULMSTEN U., WINGERUP L. "Biochemical and morphological changes of human cervix after local application of prostaglandin E<sub>2</sub> in pregnancy". *Lancet.* 1981; 1: 267-268.
- 165.- ULDBJERG N., EKMAN G., MALMSTROM A., ULMSTEN U., WINGERUP L. "Biochemical changes in human cervical connective tissue after local application of prostaglandin E<sub>2</sub>". *Gynecol. Obstet. Invest.* 1983; 15: 291-296.
- 166.- NORSTROM A., WILHELMSON L., HAMBERGER L. "The regulatory influence of prostaglandins on protein synthesis in the human non-pregnant cervix". *Prostaglandins.* 1981; 22: 117-124.
- 167.- NORSTROM A. "Influence of prostaglandin E<sub>2</sub> on the biosynthesis of connective tissue constituents on the pregnant human cervix". *Prostaglandins.* 1982; 23: 361-367.
- 168.- NORSTROM A., BRYMAN I., LINDBLOM B., CHRISTENSEN N J. "Effects of 9-Deoxo-16, 16-Dimethyl-9-Methylene PG E<sub>2</sub> on muscle contractile activity and collagen synthesis in the human cervix". *Prostaglandins.* 1985; 29: 337-346.

- 169.- EKMAN G., ULDBJERG N., MALMSTROM A., ULMSTEN U. "Increased postpartum collagenolytic activity in cervical connective tissue from women treated with prostaglandin E<sub>2</sub>". Gynecol. Obstet. Invest. 1983; 16: 292-298.
- 170.- SZALAY S., HUSSLEIN P., GRUNBERGER W. "Local application of prostaglandin E<sub>2</sub> and its influence on collagenolytic activity of cervical tissue". J. Obstet. Gynaecol. 1981; 12: 15-19.
- 171.- RATH W., ADELMAN-GRILL B C., PIEPER U., KUHN W. "The role of collagenases and proteases in prostaglandin-induced cervical ripening". Prostaglandins. 1987; 34: 119-127.
- 172.- GOSHOWAKI H., ITO A., MORI Y. "Effects of prostaglandins on the production of collagenase by rabbit uterine cervical fibroblasts". Prostaglandins. 1988; 36: 107-114.
- 173.- BRYMAN I., SAHNI S., NORSTROM A., LINDBLOM B. "Influence of prostaglandin on contractility of the isolated human cervical muscle". Obstet. Gynecol. 1984; 63: 280-287.
- 174.- CONRAD J T., UELAND K. "The stretch modulus of human cervical tissue in spontaneous, oxytocin-induced and prostaglandin-E<sub>2</sub>-induced labor". Am. J. Obstet. Gynecol. 1979; 133: 11-14.

- 175.- STYS S J., CLEWELL W H., MESCHIA G. "Changes in cervical compliance at parturition independent of uterine activity". Am. J. Obstet. Gynecol. 1978; 130: 414-418.
- 176.- FORMAN A., ULMSTEN U., WINGERUP L., BANYAI J. "Effects of intracervical PG E<sub>2</sub>-gel on myometrial activity and cervical state in first trimester pregnancy". Prostaglandins. 1980; 24: 303-307.
- 177.- FORMAN A., ULMSTEN U., BANYAI J., WINGERUP L., ULDBJERG N. "Evidence for a local effect of intracervical prostaglandin E<sub>2</sub>-gel". Am. J. Obstet. Gynecol. 1982; 143: 756-760.
- 178.- GOESCHEN K., FUCHS A R., RASMUSEN A B., REHNSTROM J V., SALING E. "Effect of Betamimetic tocolysis prostaglandin F<sub>2</sub> alpha metabolite after endocervical applications of prostaglandin E<sub>2</sub>". Obstet. Gynecol. 1985; 65: 166-171.
- 179.- FUCHS A R., GOESCHEN K., RASMUSEN A B., REHNSTROM J V. "Cervical ripening and plasma prostaglandin levels. Comparison of endocervical and extra-amniotic PG E<sub>2</sub>". Prostaglandins. 1984; 28: 217-227.
- 180.- HUSSLEIN P., REICHEL R., GOESCHEN K., RASCHE M., SINZINGER H. "Plasma concentration of 13, 14-Dihydro-15-Keto-PG E<sub>2</sub> (PGEM) after various ways of cervix ripening with PG E<sub>2</sub>". Prostaglandins. 1984; 28: 209-215.



- 181.- KIMBALL F A., RUPPEL P L., NOAH M L., DECOSTER J M., DE LA FUENTE P., CASTILLO J M. "The effect of endocervical PG E<sub>2</sub>-gel (predipil)<sup>®</sup> on plasma levels of 13, 14-dihydro-15-keto-PG E<sub>2</sub> (PGEM) in women at term". Prostaglandins. 1986; 32: 527-537.
- 182.- MACKENZIE I Z., CASTLE B M., MOUNTFORD L., FERGUSON J., BRENNECKE S., EMBREY M P. "Prostaglandin release from preparations used vaginally for the induction of labour". Prostaglandins. 1987; 34: 939-946.
- 183.- CALDER A., EMBREY M P. "Prostaglandins and the unfavorable cervix". Lancet. 1973; 2: 1322-1323.
- 184.- BOLOGNA M. "First experiences in use of elevated doses of synthetic oxytocin in treatment of missed abortion from the 3rd. to 6th. months of pregnancy". Minerva Gynec. 1964; 16: 862-867.
- 185.- WEINTRAUB G. "Management of missed abortion by highly concentrated intravenous oxytocin". Am. J. Obstet. Gynecol. 1966; 95: 1163-1167.
- 186.- BURNHILL M S., GAINES J A., GUTTMACHER A F. "Concentrated oxytocin solution for therapeutic interruption of mid-trimester pregnancy". Obstet Gynecol. 1962; 20: 94-97.

- 187.- ABDUL-KARIM R., ASSALI N S. "Renal function in human pregnancy. Effects of oxytocin on renal hemodynamics and water and electrolytes excretion". J. Lab. Clin. Med. 1961; 57: 522-528.
- 188.- PITTMAN J C. "Water intoxication due to oxytocin". New Eng J. Med. 1963; 268: 481-483.
- 189.- POTTER R R. "Water intoxication due to oxytocin". Obstet Gynecol. 1964; 23: 699-706.
- 190.- SILVA P., ALLAN M S. "Water intoxication due to high doses of synthetic oxytocin. Report of a case". Obstet Gynecol. 1966; 27: 517-518.
- 191.- SELF J. "Water intoxication by oxytocin administration" Amer. J. Sci. 1966; 252: 573-575.
- 192.- LILIEN A A. "Oxytocin induced water intoxication". Obstet Gynecol. 1968; 32: 171-174.
- 193.- LEVENTHAL J M., REID D E. "Oxytocin induced water intoxication with grand mal-convulsions". Am. J. Obstet Gynecol. 1968; 102: 310-312.
- 194.- KARIM S M M., FILSHIE G M. "The use of prostaglandin E<sub>2</sub> for therapeutic abortion". J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1972; 79: 1-4.

- 195.- EMBREY M P. " Induction of abortion by prostaglandins  $E_1$  and  $E_2$ ". Br. Med. J. 1970; 2: 258-260.
- 196.- EMBREY M P. "Induction of abortion by prostaglandins E (PG  $E_1$  and PG  $E_2$ )". J. Reprod. Med. 1971; 6: 15-17.
- 197.- BYGDEMAN M. WIQVIST N. "Early abortion in the human". Prostaglandins. 1971; 180: 473-475.
- 198.- HENDRICKS C H., BRENNER W E., EKBLADH L., BROTHANEK V., FISHBURNE J I. "Efficacy and tolerance of intravenous prostaglandins  $F_2\alpha$  and  $E_2$ ". Am. J. Obstet. Gynecol. 1971; 111: 564-579.
- 199.- HILLIER K., EMBREY M P. "High-dose intravenous administration of prostaglandin  $E_2$  and  $F_2\alpha$  for the termination of midtrimester pregnancies". J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1972; 79: 14-22.
- 200.- ROBERTS G. "Induction of labour and abortion by intravenous prostaglandins in pregnancies complicated by intrauterine foetal death and hydatidiform mole". Curr. Med. Res. Opin. 1974; 2: 342-350.
- 201.- MURRAY C P. "Management of missed abortion intrauterine death and hydatidiform mole. Using prostaglandins  $E_2$ ". J. Irish Med. Assoc. 1975; 68: 133-135.

- 202.- BRUMMER H C. "Interaction of E prostaglandins and syntocinon on the pregnant human myometrium". J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1971; 78: 305-309.
- 203.- NAISMITH W C M K., BARR W. "Simultaneous intravenous infusion of prostaglandin E<sub>2</sub> (PG E<sub>2</sub>) and oxytocin in the management of intrauterine death of the fetus, missed abortion and hydatiform mole". J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1974; 81: 146-149.
- 204.- COLTART T M., COE M J. "Intravenous prostaglandins and oxytocin for mid-trimester abortion". Lancet. 1975; 1: 173-174.
- 205.- SCHMIDT-GOLLWITZER M., SCHUSSLER B., SCHMIDT-GOLLWITZER K., NEVINNY-STIKEL J. "Recommendations for the treatment of induction of abortion with sulprostone". In International Sulprostone Symposium. Viena. Berlin (Schering A G.). 1979; 119-126.
- 206.- SCHMIDT-GOLLWITZER K., SCHUESSLER B., ELGER W., SCHMIDT-GOLLWITZER M. "Improvement in artificial second-trimester abortion with a new tissue-selective prostaglandin E<sub>2</sub> derivative". Am. J. Obstet. Gynecol. 1980; 137: 867-869.
- 207.- WALTHER S., GRUBER M D., KURT-BAUMGARTEM M D. "Intravenous prostaglandin E<sub>2</sub> and 16-phenoxy prostaglandin E<sub>2</sub> methyl sulfonylamide for induction of fetal death in utero". Am. J. Obstet. Gynecol. 1980; 137: 8-14.

- 208.- KEIRSE M J N C. "Termination of pregnancy after intrauterine foetal death". En: Second Trimester Pregnancy Termination. Leiden University Press. London, 1982; 22: 138-154.
- 209.- WALLENBURG H C S., KEIRSE M J., FREIE H H. "Intramuscular administration of 15-(S) 15-methyl-PG F<sub>2</sub> $\alpha$  for induction of labour in patients with fetal death". Br. J. Obstet. Gynecol. 1980; 87: 203-209.
- 210.- LANGE A P. "Prostaglandins as abortifaciens in Denmark". Acta Obstet. Gynecol. Scand (Suppl). 1983; 113: 117-124.
- 211.- MIRANDA J A., MONTOYA F., ALEMAN M., HERRUZO A J. "15(S) 15 metil-prostaglandina F<sub>2</sub> alfa en la finalización del aborto tardío con feto muerto". Clin. Invest. Gin. Obst. 1987; 14: 260-262.
- 212.- KAJANOJA P. "Induction of abortion by prostaglandins in the second trimester of pregnancy". Acta Obstet. Gynecol. Scand (Suppl). 1983; 113: 145-151.
- 213.- CAMERON I T., BAIRD D T. "The use of 16, 16-dimethyl-trans- $\Delta^2$ -PG E<sub>1</sub>-methyl ester (gemeprost) vaginal pessaries for the termination of pregnancy in the early second trimester. A comparison with extra-amniotic prostaglandin E<sub>2</sub>". Br. J. Obstet. Gynecol. 1984; 91: 1136-1140.
- 214.- CAMERON I T., MICHIE A F., BAIRD D T. "Prostaglandin-induced pregnancy termination: Further studies using gemeprost (16, 16 Dimethyl-Trans- $\Delta^2$ -PG E<sub>1</sub>

- Methyl Esther) vaginal pessaries in the early second trimester". Prostaglandins. 1987; 34: 111-117.
- 215.- EMBREY M P., CALDER A A., HILLIER K. "Extra-amniotic prostaglandins in the management of intrauterine foetal death, anencephaly and hidatidiform mole". J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1974; 31: 47-53.
- 216.- CASTADOT R G. "Pregnancy termination: Techniques, risks, and complications and their management". Fertil Steril. 1986; 45: 5-17.
- 217.- REÑE A M J., VAZ ROMERO M. "Utilización clínica de las prostaglandinas en obstetricia". Clin. Invest. Gin. Obst. 1986; 13: 237-243.
- 218.- DEXEUS S., LOPEZ-TEIJON M., ELBAILE M. "Prostaglandinas e interrupción de la gestación". En: Avances en Obstetricia y Ginecología. Ed. Salvat. Barcelona, 1988; 11: 51-72.
- 219.- CARRERA J M., DEXEUS S., ELBAILE M., LOPEZ-TEIJON M. "Interrupción voluntaria del embarazo por defectos congénitos". En: Diagnóstico Prenatal, Genética, Ecografía, Bioquímica, Medicina Fetal. Ed. Salvat. (1ª Ed). Barcelona, 1987; 56: 719-738.
- 220.- SAMUELSSON B., GRANSTROM E., GREEN K., HAMBERG M. "Metabolism of prostaglandins". Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971; 180: 138-141.

- 221.- CALDER A A., EMBREY M P., TAIT T. "Ripening of the cervix with extra amniotic prostaglandin E<sub>2</sub> in viscous gel before induction of labour". Br. J. Obstet. Gynecol. 1977; 84: 264-268.
- 222.- WINGERUP L., ANDERSSON K E., ULMSTEN U. "Ripening of the cervix and induction of labor in patients at term by single intracervical application of prostaglandin E<sub>2</sub> in viscous gel". Acta Obstet. Gynecol. (Suppl). 1979; 84: 11-14.
- 223.- ULMSTEN U., WINGERUP L., BELFRACE P., EKMAN G. "Intracervical application of prostaglandin gel for induction of term labor". Obstet. Gynecol. 1982; 59: 336-339.
- 224.- EKMAN G., PERSSON P H., ULMSTEN U., WINGERUP L. "The impact in labor induction of intracervically applied PG E<sub>1</sub>-gel related to gestational age in patients with an unripe cervix". Acta Obstet. Gynecol. Scand (Suppl). 1983; 113: 173-175.
- 225.- FLOBERG J., ALLEN J., BELFRAGE P., BYGDEMAN M., ULMSTEN U. "Experience with an industrially manufactured gel PG E<sub>2</sub> for cervical priming". Arch. Gynecol. 1983; 233: 225-228.
- 226.- THIERY M., DECOSTER J M., PAREWJCK W., NOAH M L., DERON R., VAN KETS H. "Endocervical prostaglandin E<sub>2</sub> gel for preinduction cervical softening". Prostaglandins. 1984; 27: 429-439.

- 227.- ULMSTEN U., EKHAN G., BELFRAGE P., BYGDEMAN M., NYBERG C. "Intracervical versus intravaginal PG E<sub>2</sub> for induction of labor at term in patients with an unfavourable cervix". Arch. Gynecol. 1985; 236: 243-248.
- 228.- TROFATTER K F., DONETTE R N., GALL S A., KILAM A P. "Preinduction cervical ripening with prostaglandin E<sub>2</sub> (predipil) gel". Am. J. Obstet. Gynecol. 1985; 153: 268-271.
- 229.- NOAH M L., DECOSTER J M., FRASER T J., ORR J D. "Preinduction cervical softening with endocervical PG E<sub>2</sub> gel. A multi-center trial". Acta Obstet. Gynecol Scand. 1987; 66: 3-7.
- 230.- BRUNA I., LOPEZ DE LA OSA E., JIMENO J M., BULLON F., GARCIA-ORCOYEN J., ESCUDERO M. "Maduración cervical e inducción de parto mediante aplicación tópica de gel de prostaglandina E<sub>2</sub>". Toko-Gin Práct. 1987; 46: 153-160.
- 231.- RAYBURN W F. 'Prostaglandin E<sub>2</sub> gel for cervical ripening and induction of labor. A critical analysis". Am. J. Obstet. Gynecol. 1989; 160: 529-534.
- 232.- EKMAN G., ULDBJERG N., WINGERUP L., ULMSTEN U. "Intracervical instillation of PG E<sub>2</sub>-gel in patients with missed abortion or intrauterine fetal death". Arch. Gynecol. 1983; 233: 241-245.



- 233.- WINGERUP L., EKMAN G., ULMSTEN U. "Local application of prostaglandin E<sub>2</sub> in gel. A new technique to ripen the cervix during pregnancy". *Acta Obstet. Gynecol. Scand (Suppl)*. 1983; 113: 131-136.
- 234.- MOBERG P J., BYGDEMAN M., CARNSJO L G., FRANKMAN O., GREEN K. "Pre-abortion treatment with a single vaginal suppository containing 9-deoxo-16, 16-dimethyl-9-methylene PG E<sub>2</sub> in late first and early second trimester pregnancies". *Acta Obstet. Gynecol. Scand (Suppl)*. 1983; 113: 137-140.
- 235.- CHRISTENSEN N J., BYGDEMAN M. "Cervical dilatation with 16, 16-Dimethyl-trans- $\Delta^2$ -PG E<sub>1</sub>, methyl ester (Cervagem®) prior to vacuum aspiration. A double-blind, placebo-controlled randomized study". *Contracepción*. 1984; 29: 457-464.
- 236.- RATH W., DENNEMARK N., GODICKE H D. "Preoperative cervical priming by intracervical application of a new sulprostone gel". *Contracepción*. 1985; 31: 207-216.
- 237.- SHALEV E., TSABARI A., EDELSTEIN S., WERNER E., ZUCKERMAN H. "Intracervical administration of prostaglandin E<sub>2</sub>-gel prior to therapeutic abortion: A prospective randomized double-blind study". *Int. J. Gynecol. Obstet*. 1988; 27: 119-122.
- 238.- SORENSEN S S., WOLF P. "Randomized trial of intracervical prostaglandin E<sub>2</sub> gel and intraamniotic prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  for induction of second trimester abortion". *Contracepción*. 1984; 29: 171-179.

- 239.- ALLEN J., MAIGAARD S., FORMAN A., ULMSTEN U., HANSEN K P B.  
"Utilización combinada de PG E<sub>2</sub> intracervical y PG E<sub>2</sub> intraamniótica para la inducción de abortos en el segundo trimestre". Acta Obstet. Gynecol. Scand (Ed. esp.). 1988; 1: 382-384.
- 240.- LAUERSEN N H. "Aborto terapéutico y espontáneo". En: Complicaciones quirúrgicas en Obstetricia y Ginecología. Ed. Salvat. 1986; 6: 73-100.
- 241.- BISHOP E H. "Pelvic scoring for elective induction". Obstet. Gynecol. 1964; 24: 266-268.
- 242.- EKMAN G., FORMAN A., MARSAL K. "Intravaginal versus intracervical application of prostaglandin E<sub>2</sub> in viscous gel for cervical priming and induction of labor at term in patients with an unfavourable cervical state". Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 147: 657-662.
- 243.- PRINS R., NEILSON D., BOLTON R. "Preinduction cervical ripening with sequential use of prostaglandin E<sub>2</sub> gel". Am. J. Obstet. Gynecol. 1986; 154: 1275-1279.
- 244.- MAINPRIZE T., NIMROD C., DODD G., PERSAUD D. "Clinical utility of multiple-dose administration of prostaglandin E<sub>2</sub> gel". Am. J. Obstet. Gynecol. 1987; 156: 341-343.

- 245.- KARIM S M M., HILLIER K., TRUSSELL R., PATEL R C. TAMUSANGE S.  
"Induction of labour with prostaglandin E<sub>2</sub>". J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.  
1970; 77: 200-210.
- 246.- CRAFT I L., CULLUM A R., MAY D T L., NOBLE A D., THOMAS D J.  
"Prostaglandin E<sub>2</sub> compared with oxytocin for the induction of labour". Br. Med. J.  
1971; 3: 276-279.
- 247.- BEAZLY J M., GUILLESPIE A. "A double blind trial of prostaglandin E<sub>2</sub> an  
oxytocin in induction of labour". Lancet. 1971; 1: 152-156.
- 248.- IGLESIAS E., DE LA FUENTE P., GONZALEZ A., OLAIZOLA J I., ALVAREZ  
E., ELVIRA J F. "La prostaglandina E<sub>2</sub> pro vía endovenosa en inducción de alto  
riesgo". Acta Obstet. Ginecol Hisp-Lus. 1980; 4: 261-280.
- 249.- BERZOSA GONZALEZ J., ALONSO DE LINAJE A. "Estudio comparativo de la  
oxitocina y del PG E intravenosas en la inducción del parto a término con membranas  
rotas". Toko-Gin. Práct. 1988; 47: 301-305.
- 250.- SHARMA S D., HALE R W., SATO N E. "Intramuscular 15 (S)-15-methyl-  
prostaglandin F<sub>2</sub>α for midtrimester and missed abortion". Obstet. Gynecol. 1975;  
46: 468-472.

- 251.- ABRAMOVICI H., ROFE A., ATAD J., LEWIN A. "Termination of midtrimester missed abortion by extraovular instillation of normal saline". Br. J. Obstet. Gynecol. 1981; 88: 931-933.
- 252.- KENT D R., GOLDSTEIN A I. "Prostaglandin E<sub>2</sub> induction of labour for fetal demise". Obstet. Gynecol. 1976; 48: 475-478.
- 253.- WILLIS D C., CATON D., LEVELLE J P., BANNER T. "Cardiac output response to prostaglandin-E<sub>2</sub>-induced abortion in the second trimester". Am. J. Obstet. Gynecol. 1987; 156: 170-173.
- 254.- HUGHES W A., HUGHES S C. "Hemodynamic effects of prostaglandin E<sub>2</sub>". Anesthesiology. 1989; 70: 713-716.
- 255.- SECHER N J., THAYSSSEN P., ARNSBO P., OLSEN J. "Effect of prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> alpha on the systemic and pulmonary circulation in pregnant anesthetized women". Acta Obste. Gyencol. Scand. 1982; 61: 213-218.
- 256.- KAFRISEN M E., BARKE M W., WORKMAN P., SCHULZ K F., GRIMES D A. "Coagulopathy and induced abortion methods: Rates and relative risks". Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 147: 344-351.
- 257.- WEISS A E., EASTERLING W E Jr. ODOM M H., McMILLAN C W., JOHNSON A M., TALBERT L H. "Defibrination syndrome after intraamniotic infusion of hipertonic saline" Am. J. Obstet. Gynecol. 1972; 113: 868-873.

- 258.- BELLER K F., ROSENBERG M., KOLKER M., DOUGLAS G W. "Consumptive coagulopathy with intraamniotic infusion of hipertonic salt". Am. J. Obstet. Gynecol. 1972; 112: 534-539.
- 259.- COHEN E., BALLARD C A. "Consumptive coagulopathy associated with intraamniotic saline instillation and the effect intravenous oxytocine". Obstet. Gynecol. 1974; 43: 300-303.